

KONTAKTALLERGIE GEGEN GENTAMYCIN
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER GRUPPENALLERGISCHEN REAKTIONEN
GEGEN NEOMYCIN

Martin Sonnabend

München

1986

*Diss
München*

Aus der Dermatologischen und Allergologischen
Abteilung des Städtischen Krankenhauses
München-Schwabing (Akadem.-Lehrkrankenhaus)
Chefarzt: Professor Dr.med. H.-J. Bandmann

KONTAKTALLERGIE GEGEN GENTAMYCIN
UNTER BESONDERER Berücksichtigung
DER GRUPPENALLERGISCHEN REAKTIONEN
GEGEN NEOMYCIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Martin Sonnabend
München-Krailling
1985

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. H.-J. Bandmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 2. 1986

MEIN DANK
GILT MEINEN LEHRERN,

an dieser Stelle jedoch besonders Herrn Professor
Dr.med. H.-J. Bandmann für die Überlassung des
Themas und Frau Dr.med. M. Agathos für ihre
konstruktiven Ratschläge bei der Bearbeitung.

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	5
3.	Ergebnisse, Tabellen, Graphiken	22
4.	Besprechung der Ergebnisse	33
	A) Häufigkeit und Geschlechterverteilung	33
	1) von Gentamycin-Allergien und	35
	2) von Neomycin-Allergien	37
	B) Literaturvergleich mit Kap.4A	38
	und seine spezielle Problematik	
	C) Gruppenallergische Reaktionen bei 58	48
	Gentamycin-positiven Patienten	
	D) Gruppenallergische Reaktionen zwischen	49
	Gentamycin und Neomycin sowie	
	Gentamycin-positive Patienten ohne	
	Neomycin-Reaktion	
	E) Berufsverteilung	64
	F) Altersverteilung	66
	G) Diagnosenverteilung	67
	H) Erstlokalisation	69
	J) Verteilung der Streuungs- und	70
	Generalisationsbefunde	
	K) Unterschiede der Erkrankungsdauer	71
	sowie die Art ihres Auftretens	
5.	Zusammenfassung	73
6.	Anlage: Test-Formblätter	77
7.	Literaturverzeichnis	81
8.	Lebenslauf	85

ABKÜRZUNGEN

Anz.	=	Anzahl
bzw.	=	beziehungsweise
et al.	=	und Mitarbeiter
m.	=	männlich
neg.	=	negativ
pos.	=	positiv
rez.	=	rezidivierend
u. a.	=	unter anderem
usw.	=	und so weiter
w.	=	weiblich
z.B.	=	zum Beispiel
zus.	=	zusammen
z. T.	=	zum Teil
z. Zt.	=	zur Zeit

1. EINLEITUNG

Seit der Entdeckung der ersten Chemotherapeutika und Antibiotika vor ca. 50 Jahren (1928 Penicillin durch Alexander Fleming, 1932 das Sulfonamid "Prontosil" durch Gerhard Domagk) und deren routinemäßigen, pharmazeutisch-industriellen Herstellung haben die antimikrobiellen Arzneimittel einen ganz enormen, ständigsteigenden Anwendungstrend erlebt. Ihrer direkten, oft so augenscheinlichen Wirkung bei den meisten Infektionskrankheiten, denen der Arzt zum Teil noch vor kurzem machtlos gegenüberstand, haben sie es zu verdanken, daß sie zu einem festen Bestandteil der Therapie geworden sind.

Neben den großen Behandlungserfolgen zeigten sich jedoch bald die Grenzen der therapeutischen Möglichkeiten. Unerwünschte Nebenwirkungen und die verschiedenen Formen der Resistenzentwicklung traten immer häufiger und stärker in Erscheinung und zwangen die Ärzte zu einer vorsichtigeren und gezielteren Anwendung der Antibiotika.

Eine forcierte Suche nach neuen, antibiotisch wirkenden Stoffen oder Derivaten setzte ein, um die zum Teil erheblichen Nebenwirkungen bzw. die verminderten Einsatzmöglichkeiten der bereits bekannten Antibiotika zu umgehen und das therapeutische Spektrum zu erweitern.

So fand man - neben anderen - 1961 in den USA ein neues Aminoglykosid-Antibiotikum*, das GENTAMYCIN, das sich durch

* Das erste Aminoglykosid-Antibiotikum war Streptomycin, welches Waksman 1939 bei systematischen Untersuchungen von Bodenbakterien und Pilzen entdeckte. Es war zugleich das erste Breitspektrum-Antibiotikum und auch das erste Tuberkulostatikum.

seine Breitbandwirkung, sowie besonders durch seinen erfolgreichen Einsatz bei gramnegativen Problemkeimen auszeichnete.

Es gibt eine große Anzahl an Antibiotika, die sowohl Aminoglykoside, wie auch Aminocyclitole enthalten (= Inositol oder andere Cyclitol-Einheiten). Zwei Unterklassen sind von Bedeutung (76): Die eine enthält Streptidin, die andere Deoxystreptamin. Zu der letzteren gehört neben Neomycin, Paromomycin, Kanamycin und Butirosin auch Gentamycin. Die Neomycinstruktur enthält Neosamin-Zucker in Ring A und Ring D. Ring A ist eine 2,6-diamino-2,6-dideoxy-D-Glukose (Neosamin C) und Ring D eine 2,6-diamino-2,6-dideoxy-L-Idose (Neosamin B). Im Gegensatz dazu ist der Ring A von Gentamycin eine 2,6-diamino-Heptose (T.H. Haskell 1972).

Ring B ist das Deoxystreptamin und bei allen klinisch angewandten Aminoglykosid-Antibiotika mit Ausnahme von Streptomycin gleich.

Es besteht chemisch eine wesentlich größere Ähnlichkeit zwischen Neomycin, Butirosin und Paromomycin als zwischen Neomycin und der Gentamycin-, Kanamycin- und Tobramycin-Gruppe.

Gentamycin und Kanamycin enthalten kein Neosamin, sondern den Deoxystreptamin-Ring B. Während jedoch Neomycin, Butirosin und Paromomycin 4,5-di-O-substituierte Deoxystreptamine sind, ist der Ring B von Gentamycin, Kanamycin und Tobramycin ein 4,6-di-O-substituiertes Deoxystreptamin (76).

Ähnlich wie Streptomycin verfälscht Gentamycin bei proliferierenden Keimen die Proteinsynthese, es bewirkt dabei eine höhere Quote von "misreading"-Effekten an der Messenger-RN-Säure durch Verminderung der Affinität der Aminoacyl-t-RNS-Bindungsstelle für aktivierte Aminosäuren u. gleichzeitige Anlagerung falscher Aminoacyl-t-RNS-Moleküle: Die Folge ist eine partielle Hemmung der Aminoacyl-t-RNS-Anlagerung und die Synthese von Proteinen mit falscher Aminosäurefrequenz. (52).

Um eine sinnvolle Eingliederung eines neuen Antibiotikums in die vorhandenen Therapiemöglichkeiten zu erreichen, ist es notwendig, neben seinen biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften, sein klinisches Wirkspektrum, aber auch die Risiken und Grenzen seiner Anwendung exakt zu untersuchen. Zu den wesentlichen Risiken zählen hierbei vor allem die allergischen Reaktionen, die Toxizität, die Entwicklung von resistenten Populationen und unangenehmen Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Durchfall und ähnliche vegetative Symptome.

Durch die vorliegende Untersuchung werden speziell die kontaktallergischen Reaktionen gegen Gentamycin eingehender untersucht. Besonderes Augenmerk wird dabei der Häufigkeit und Geschlechtsverteilung gentamycinallergischer Patienten einschließlich der Problematik ihrer Erfassung, der Berufs-, Alters-, Diagnosen-, Erstlokalisations- und Streuungsverteilung, dem Unterschied der Erkrankungsdauer und der Art ihres Auftretens geschenkt.

Im Gegensatz zu den äußerst seltenen Überempfindlichkeitsreaktionen bei parenteraler Verabreichung oder bei intraossärer bzw. intraartikulärer Instillation von Gentamycin zeigten sich nämlich bei lokaler Anwendung im Bereich der Dermatologie häufiger Allergisierungen. Die Zunahme dieser Kontaktallergien in den letzten Jahren veranlaßte u.a. R. B r e i t (22) dazu, Gentamycin auf die Liste der "Newcomers" unter den allergisierenden Stoffen zu setzen.

Es wurde jedoch immer wieder darauf hingewiesen, daß es sich meistens um gruppenallergische Reaktionen handelte, insbesondere bei gleichzeitiger Kontaktallergisierung durch Neomycin.

Wie die chronologische Literaturübersicht in Kapitel 2 zeigt, sind neben dem Gentamycin schon eine Reihe anderer Antibio-

tika bei Patienten mit einer Neomycin-Allergie getestet worden, um ihre Fähigkeit zur Kreuzreaktion mit Neomycin und den Grad ihrer gegenseitigen Beeinflussung zu bestimmen. Bezüglich des Gentamycins ergaben sich im wesentlichen zwei Standpunkte:

- 1) Gentamycin ist nur bei neomycinsensibilisierten Patienten in der Lage, eine allergische Reaktion hervorzurufen.
- 2) Neben der gruppenallergischen Reaktion mit Neomycin besitzt Gentamycin noch einen oder vielleicht mehrere eigenständig sensibilisierende Mechanismen, d. h. eine eigene sensibilisierende Potenz.

Zur Klärung dieser Fragen wurden die Daten von 2528 Dermatitis-Patienten ausgewertet, die in einem Zeitraum von 6 Jahren in der Dermatologischen und Allergologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München - Schwabing (Chefarzt: Prof. Dr. med. H.- J. Bandmann) mit dem ICDRG-Standard* und einem das Gentamycin enthaltenen Schwabinger Ergänzungstest epicutan getestet worden waren.

* Die ICDRG (= International Contact Dermatitis Research Group) ging 1966 aus der Arbeitsgruppe zur Standardisierung von Epicutantestverfahren hervor. Die Arbeit dieser Gruppe hat die Gesamtinformation über Kontaktdermatitis stark erweitert. Sie konnte in kurzer Zeit viele Probleme lösen, weil sie identische Testmethoden und identische Testsubstanzen verwendet.

2. Chronologische Literaturübersicht der allergischen Erscheinungen gegen GENTAMYCIN unter besonderer Berücksichtigung gruppenallergischer Reaktionen gegen NEOMYCIN

(Literaturverzeichnis: siehe Kap.7)

NEOMYCIN wurde 1949 von W a k s m a n und L e c h e - v a l i e r aus Kulturfiltrat von Streptomyces fradie als ein Antibiotikum-Komplex (Neomycin A, B und C) isoliert (4). In geringen Mengen (weniger als 1% in Neomycin-Präparaten) ließen sich die Neomycine D, E und F nachweisen und als identisch mit Paromamin, Paromomycin I bzw. Paromomycin II identifizieren.

Neomycin B ist mit Framycetin identisch; es unterscheidet sich vom handelsüblichen Neomycin, welches eine Mischung von Neomycin B und C ist.

Neomycin A ist ein hydrolytisches Spaltprodukt der Neomycine B und C; es wird als Neamin bezeichnet.

Überempfindlichkeit mit manifesten allergischen Reaktionen ist selten, wenngleich die Kontaktallergie-Rate bei der verbreiteten topischen Anwendung mit bis zu 15% relativ hoch ist und zu einem nicht unbedeutenden Problem für die Anwendung systemisch einzusetzender Aminoglykoside in der Klinik wird (58, 63). Gegen andere Aminoglykoside kommt es in hohem Maße zu gruppenallergischen Reaktionen. (4)

1961 wurde GENTAMYCIN erstmalig aus einem Kulturfiltrat von Micromonospora-Arten -einem Genus der Actinomycetales- als ein basischer Antibiotika-Komplex isoliert (4,65,93,94). In den Forschungslaboratorien der Schering Corporation (USA) konnten von den Präparationen aus Kulturinfiltraten von "Micromonospora purpura" bzw. "echinospora" (NRRL 2953 bzw. 2985) nach chromatographischer Trennung neben zahlreichen zusätzlichen Bestandteilen 16 Antibiotika differenziert werden (56).

Der 1966 in Deutschland klinisch eingeführte Wirkstoffkomplex enthält im wesentlichen die einander sehr ähnlichen Gentamycin-

Fraktionen C_1 zu 29,5 (25-30) %, C_{1a} zu 27,8 (20-31) % und C_2 zu 42,7 (40-45) %; Spuren anderer Gentamycin-Komponenten können ebenfalls enthalten sein (90, 97).

Sensibilisierung (Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautausschlag, Hautreizungen, Fieber, Exanthem, Blutdruckabfall) wird selten durch Gentamycin allein hervorgerufen. Gruppenallergische Reaktionen bei Überempfindlichkeit gegenüber Aminoglycosiden jedoch, insbesondere bei Kontaktallergisierung durch Neomycin (besonders bei topisch behandelten Patienten), werden häufiger beobachtet und scheinen in den letzten Jahren zugenommen zu haben (19,47,54,57,81).

Zur Epicutantestung reichen die klinisch üblichen Anwendungsformen offenbar nicht aus; bei Testung mit Reinsubstanz ließen sich bei auf Neomycin reagierenden Patienten in 15-25-55 % der Fälle parallel-allergische Reaktionen mit Gentamycin nachweisen.

Gegenüber Neomycin, Kanamycin und Paromomycin besteht auf Grund chemischer Gemeinsamkeiten (Desoxystreptaminkern) ein hoher Wahrscheinlichkeitsgrad gruppenallergischer Reaktionen gegenüber Streptomycin jedoch kaum (19,83).

Einzelnen beschriebene Fälle, z. B. "akute Agranulozytose", deutete R. W a l b a u m ebenfalls als allergische Reaktion (91).

P i r i l ä und Rouhunkoski (69) fanden 1962 eine Gruppenallergie von 58% zwischen Neomycin und Kanamycin. Von 29 Neomycin-positiven Patienten reagierten 17 auch positiv auf Kanamycin.

K l e i n et al. (47) gaben Gentamycin 1964 im Bostoner City-Krankenhaus 26 Patienten intramuskulär. Einer der Patienten entwickelte einen maculopapulösen Hautausschlag, der eine Beziehung zur Gentamycin-Therapie vermuten ließ, da er 48 Stunden nach der letzten Dosis verschwand. Jedoch bekam dieser Patient zur gleichen Zeit andere, nicht antibiotische Medikamente.

B r a u n und S c h ü t z (19) schrieben 1966: Vor Einführung des neuen Antibiotikums Gentamycin wurden 250 Hautkranke mit einer 0,1%-igen Gentamycin-Creme, 200 von ihnen außerdem mit Neomycin (20%-ig) epicutan getestet. Davon reagierten 249 auf Gentamycin negativ, 21 auf Neomycin positiv. Nur bei einem Kranken fand man eine positive (++) Reaktion auf 0,1%-ige Gentamycin-Creme, ohne klären zu können (wegen Entlassung des Kranken), ob sich diese Kontaktallergie auf das Antibiotikum oder auf die Creme-Grundlage bezog. Keiner der Untersuchten war bis dahin äußerlich oder innerlich mit Gentamycin behandelt worden.

In einer weiteren Versuchsserie reagierten von 43 Neomycin-positiven Kranken 27 auf Kanamycin (62,8%), 11 auf Gentamycin-(Substanz) (25,6%), dagegen nur 2 auf die 0,1%-ige Gentamycin-Creme (4,7%).

Nach diesen Untersuchungen nahmen die Autoren an, daß 0,1%-ige Gentamycin-Creme bis dato nicht geeignet sei, Gentamycin-Allergien aufzudecken. Bei den ermittelten Gentamycin-Reaktionen (s.o.) handele es sich um Kreuzreaktionen zum Neomycin, die mit den üblich lokal angewandten Gentamycin-Konzentrationen von 0,1% nur selten auszulösen sind. Dagegen müsse bei parenteraler Verabfolgung von Gentamycin wahrscheinlich eher mit Komplikationen durch allergische Kreuzreaktionen zum Neomycin, Kanamycin und Paromomycin gerechnet werden. Dazu berichteten sie den Verlauf folgenden Falles:

Bei der Resistenz-Testung der Keime einer 66-jährigen Patientin wurde Gentamycin als optimales Antibiotikum ermittelt. Die anschließende Epicutan-Testung zeigte nach 48 Stunden positive Reaktionen für Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Framycetin, Chloromycetin und Anaesthesin. Gentamycin (Substanz) fiel negativ aus.

Am Abend des 1. Behandlungstages (3 x 1 Ampulle Refobacin = 3 x 40 mg Gentamycin i.m.) kam es zum Anstieg der Temperatur

auf 38,3° , trockenem Husten und Erbrechen, was zunächst fehlgedeutet wurde. Am 2. und 3. Tag wieder 37,8° bei 2 x 1 Ampulle Refobacin i.m. Am Ende des 3. Tages kam es zu einem Fieberanstieg auf 39,4° und Ausbruch eines kleinfleckigen Exanthems mit beginnendem Lungenödem bei Blutdruckabfall von 165/80 auf 100/60 mm Hg.

Diagnose: Arzneimittelexanthem auf Gentamycin. Bei Nachschau des Epicutantestes fand man an der bis dahin negativen Teststelle für Gentamycin eine (++) Reaktion. Der schwere Allgemeinzustand besserte sich in den folgenden Tagen nach Absetzen der innerlichen Gentamycingaben unter Kreislaufmitteln, Antihistaminika und Corticosteroiden. Es handelte sich also (laut Autoren) um eine allergische Kreuzreaktion, ausgelöst durch intramuskuläre Gentamycingaben bei bestehender Neomycin-Kontaktallergie.

Eine genau umgekehrte Situation zeigte sich bei 6 anderen Patienten: Bei 7 nach fünf Monaten nachgetesteten Gentamycin- und Neomycin-positiven Patienten konnte nämlich nur noch bei einem eine positive (++) Gentamycinreaktion gefunden werden, während die Neomycin-Kontaktallergie in gleicher Stärke nachweisbar war.

Zum aetiologischen Ablauf stellten die Autoren folgende Überlegungen an: Die allergische Kreuzreaktion von Neomycin, Kanamycin, Paromomycin und Gentamycin ist Ausdruck einer Gruppensensibilisierung, bedingt durch ihren chemisch ähnlichen Aufbau. Gemeinsam ist diesen Antibiotika das Deoxystreptamin. Da mit diesem Aminosucker selbst keine oder nur sehr schwache Kontaktreaktionen bei Neomycin-positiven Versuchspersonen zu erzielen sind, muß als wahrscheinlich angenommen werden, daß die Sauerstoffbrücken zu den beiden anderen Aminosuckern von Bedeutung für die Sensibilisierungsfähigkeit

sind. Eine Kreuzreaktion zum Streptomycin ist klinisch nicht nachweisbar.

H o u g h, S t o n e und W u i t e (43) stellten 1966 fest, daß Kontaktallergien bei 1,8% der Patienten, die lokal mit Gentamycin-Sulfat behandelt wurden, beobachtet wurden. Die bei der parenteralen Gentamycingabe üblichen Nebenwirkungen (Nephrotoxizität, Stato-Acusticus-Schäden) seien bei lokaler Langzeit-Therapie bisher nicht beschrieben worden, möglicherweise infolge der geringen Resorptionsrate von lediglich 5 %.

B a n d m a n n und D o h n (7) empfehlen 1967 in ihrem Buch "Die Epicutantestung" Gentamycin im Rahmen des Testblocks "Antibiotika" in Vaseline flav. mit einer Konzentration von 5% zu testen. Sie weisen außerdem daraufhin, daß eine Gruppenallergie mit Neomycin, Peromomycin, Framycetin und Kanamycin relativ häufig zu beobachten ist, wobei Neomycin als häufigstes Ekzematogen in Erscheinung tritt. Die Testkonzentration wurde später auf 20% erhöht (Bandmann, Fregert (14) 1982).

W e i t g a s s e r (95) beschrieb 1967 eigene Untersuchungen mit Gentamycin in Creme-Form und als Puder, die er im Laufe eines Jahres an 130 Patienten durchgeführt hatte. Das Indikationsgebiet umfaßte Pyodermien, Unterschenkelgeschwüre, Furunkel und Karbunkel, sekundär infizierte und mikrobielle Ekzeme, Verbrennungen I. und II. Grades und superinfizierter Herpes simplex. Nur bei einem Kranken mit einem chronischen Ekzem konnte eine Verschlimmerung festgestellt werden. Dabei war es aber nicht möglich, im Epicutantest eine sichere Überempfindlichkeit nachzuweisen. Auf Grund des Untersuchungsergebnisses folgerte er, daß Gentamycin gut verträglich und als reizlos anzusehen ist.

P i r i l ä , Farström und Rouhunkoski (71) veröffentlichten 1967 die gesamten Ergebnisse ihrer Testungen mit Neomycin-sulfat an 17 500 Ekzempatienten aus den Jahren 1955 - 66 :

10% der positiven Fälle reagierten gegen Neomycin. 77% aller auf Neomycin positiven Patienten reagierten auch auf Bacitracin, 91% auf Framycetin, 97% auf Paromomycin, 60% auf Kanamycin und 40% auf Gentamycin, keiner jedoch auf Streptomycin.

Die Testkonzentrationen betrugen für Neomycin 30-50%, Gentamycin 30%, Paromomycin 30-50%, Framycetin 50%, Bacitracin 30-50% und Kanamycin 30-50%.

Daraufhin wurden von Pirilä, Hirvonen und Rouhunkoski (1968) 6 neomycinallergische Patienten, die nicht auf Gentamycin reagierten, mit Gentamycin behandelt. 3 davon waren gegen Kanamycin allergisch. Bei allen hatte die Behandlung zunächst guten Einfluß auf ihre Dermatitis, anschließend traten aber nach 3 - 4 wöchiger Gentamycin-Therapie bei den 3 kanamycinallergischen Patienten Irritationen und bei Wiedertestung positive Reaktionen auf Gentamycin auf, während die 3 auf Kanamycin negativ reagierenden Patienten auch bei 9-monatiger Behandlung keine Verschlechterung und weiterhin negative Lappchenproben zeigten.

B a n d m a n n (8) äußerte sich 1970 zu den Nebenwirkungen von antibiotikahaltigen Corticosteroid-Externa folgendermaßen: Antibiotika der sog. Neomycin-Gruppe, also auch Framycetin, Kanamycin und Paromomycin rufen am häufigsten Kontaktallergien hervor. Kontaktallergien durch penicillin- oder streptomycin-haltige Präparate kommen heute nur selten vor, nicht, weil die ekzematogene Potenz dieser beiden Antibiotika abgenommen hätte, sondern weil sie auf Grund ihrer hohen Sensibilisierungsquote kaum noch angeboten werden.

Neomycin-Kontaktallergien lassen sich auch noch nach Jahren nachweisen. Nur ein geringer Teil der Patienten, die ursprünglich eine solche Allergie erworben hatten, zeigten bei der Nachtestung keine Reaktion mehr. Nur bei 8 von 60 Patienten, die positiv auf Neomycin reagiert hatten, war 2 bis 24 Monate danach keine Neomycin-Kontaktallergie mehr nachweisbar.

Die Folge einer erworbenen Neomycin-Kontaktallergie ist, daß die betroffenen Patienten fast obligat auch gegenüber Framycetin, Kanamycin und Paromomycin reagieren. Ein kleiner Teil der Neomycin-Kontaktallergiker reagierte auch auf Gentamycin, nämlich 4 von 52 (= 7,7%).

Als Konsequenz fordert Bandmann eine sorgfältigere Indikationsstellung vor der Behandlung mit diesen Kombinationspräparaten, in der Namensgebung den Zusatz "cum Neomycin" (statt "sine Neomycin") und bei bekannter Neomycinallergie keinen Neomycinersatz durch Framycetin, Kanamycin oder Paromomycin.

B a n d m a n n und M u t z e c k (9) 1973 testeten 600 Patienten mit klinisch diagnostizierter Kontaktdermatitis epicutan mit einem modifizierten Europäischen-Standard-Test (Trolab) und 20% Gentamycin-Sulfat in gelber Vaseline. 265 Patienten reagierten auf ein oder mehrere Allergene positiv, 35 (= 13,2%) auf Neomycin, 7 (= 2,7%) auf Gentamycin und 5 davon auf beide (= 1,9%).

Die beiden Gentamycin-positiven Patientinnen, die nicht auf Neomycin reagierten, wurden ausführlicher vorgestellt:

- 1.) 24 Jahre, technische Assistentin in einem bakteriologischen Labor, wo sie mit Gentamycin-Sulfat Kontakt hatte; Kontaktdermatitis seit 2 Wochen an der rechten Hand und an beiden Armen. Positive Reaktionen auf 0,5% Potassium dichromate, 2,5% Nickelsulfat und 20% Gentamycinsulfat. Keine Reaktion auf 20% Neomycinsulfat, 20% Framycetinsulfat, 20% Paromomycinsulfat, 20% Kanamycinsulfat und 20% Streptomycinsulfat.

2.) 63 Jahre, Rentnerin, Ulcus cruris seit 1971, Unterschenkel-Ekzem seit einigen Wochen, behandelt mit mehreren Salben, deren Zusammensetzung nicht mehr zu ermitteln war. Positive Reaktionen auf 25% Perubalsam und 20% Gentamycin. Keine Reaktion auf 20% Neomycinsulfat, 20% Framycetinsulfat, 20% Paromomycinsulfat, 20% Kanamycinsulfat und 20% Streptomycinsulfat.

In einer vorläufigen Studie zeigte S c h o r r (83) 1973, daß eine Gentamycin-Kreuzreaktion mit Neomycin bei 55% von 20 neomycinallergischen Patienten auftrat, eine Butirosin-Kreuzreaktion sogar bei 90% der Fälle.

Es wurde eine Kreuz-Sensibilität zwischen Neomycin und Gentamycin bei 55% (11 von 20) der Fälle registriert.

P i r i l ä und Rouhunkoski stellten 1962 eine 58%ige Häufigkeit (17 von 29) der Kreuzsensibilität zwischen Neomycin und Kanamycin fest. Da Gentamycin und Kanamycin als eine Gruppe mit Neomycin reagieren, ist die Häufigkeit der Kreuzreaktionen mit 55% bzw. 58% weniger als zwischen Neomycin und der Gruppe von Butirosin und Paromomycin mit 90% bzw. 97% Kreuzreaktionen. Darüber hinaus war die Intensität der Epicutantest-Reaktion im allgemeinen bei Butirosin stärker, bei Gentamycin schwächer.

Die schwächeren Kreuzreaktionen zwischen Neomycin und der Antibiotika-Gruppe aus Gentamycin, Kanamycin und Tobramycin beruhen deshalb nach Schorrs Ansicht auf dem Deoxystreptamin-Ring B, der allen oben genannten Antibiotika gemeinsam ist, wenn er auch bei Gentamycin, Kanamycin und Tobramycin 4,6-di-O-substituiert ist und diesen der Neosamin-Zucker fehlt. Dieser gemeinsame Deoxystreptamin-Ring B erklärt letztlich 50% der Kreuzreaktion zwischen diesen Antibiotika. Dieser Prozentsatz wird bei Tobramycin auf 65% angehoben, da hier darüber hinaus ein 3-Deoxyneoseamin-Ring A vorkommt, der in seiner Struktur dem Neosamin-Ring A des Neomycins am nächsten kommt. Schorr meint deshalb, daß man heutzutage

auf Grund der Strukturformel die wahrscheinliche Häufigkeit vorhersagen könne, mit der spätere Aminoglykoside mit Neomycin kreuzreagieren werden.

Die Untersuchungen des aktuellen Allergenspektrums von S w o b ó d a und L u d v a n (87) 1973 bei 170 stationären Patienten mit Unterschenkeldermatitis ergaben:

- 1.) Bei den Probanden mit chronisch-venöser Insuffizienz ließ sich eine deutlich höhere Sensibilisierungsquote nachweisen als bei anderen.
- 2.) Mit zunehmender Bestandsdauer der Ekzeme nahm auch die Häufigkeit einer Kontaktallergie deutlich zu, und da sich diese beiden ersten Faktoren nicht deckten, wurde gefolgert, daß die Existenz einer chronisch-venösen Insuffizienz in spezieller Weise zu einem kontaktallergischen Unterschenkelekzem disponiert.
- 3.) Unter den nachgewiesenen Ekzematogenen stehen medikamentöse Allergene ganz eindeutig im Vordergrund, namentlich die den Lokaltherapeutika oftmals beigefügten Antibiotika wie Neomycin, Gentamycin und ihre chemischen Verwandten, und
- 4.) Frauen überwogen deutlich in der Gruppe der kontaktallergischen Probanden mit chronisch-venöser Insuffizienz (79,3%) und auch in der Gruppe der Probanden mit vieljähriger Ekzembestandsdauer (88,5%).

R u d z k i und B a r a n o w s k a (78) fanden 1974 heraus, daß eine große Gruppe an Ekzematogenen wesentlich häufiger im Falle einer Dermatitis statica einen positiven Epicutantest zeigen als bei anderen Dermatitis-Formen. Die meisten dieser Substanzen waren lokal angewendete Medikamente wie Gentamycin und aromatische Amine.

N a s e m e n n (64) wies 1974 darauf hin, Steroidpräparate mit Antibiotikazusatz vom Gentamycin-Typ wegen ihrer relativ höheren Sensibilisierungsquote gegenüber anderen Antibiotika

1. nicht zu lange zu applizieren (nicht für Monate und keineswegs für Jahre) und

2. nicht regelmäßig in Intervallen, also etwa in jedem Frühjahr wieder, zu verordnen, da dies den Sensibilisierungsprozeß fördern würde.

Auch bei Anwendung von Dreierkombinationen wie den Steroid-Externa mit Zusätzen von Antibiotika und Antimykotika müsse man natürlich an die einzelnen Sensibilisierungspotenzen denken.

Bei Patienten mit Dermatomykosen - so A B m a n n und G l ä s e r (5) 1974 - sollen wesentlich häufiger als bei Hautgesunden gruppenallergische Reaktionen auftreten. Zu Gentamycin schreiben sie, allergische Reaktionen seien ungewöhnlich.

A n g e l i n i et al. (3) untersuchten 1974 die Kontaktallergie-Häufigkeit von 63 Substanzen durch den Epicutantest an 306 Patienten, deren Diagnose Dermatitis statica mit und ohne Ulcus lautete. Die meisten von ihnen (187 Männer : 119 Frauen) hatten ein Ulcus (72,9% = 223 Fälle) und eine allergische Kontaktdermatitis (90,2% = 276 Fälle). Von den 177 positivreagierenden Patienten (= 57,8%) waren 50 sensibel gegen 20%iges Neomycin (= 16,3%).

100 Patienten waren auch auf 20%iges Gentamycin in Petroleum getestet worden, jedoch zeigte keiner eine positive Reaktion.

Benzocain dagegen rief in 10,8% der 306 Fälle eine positive Erscheinung hervor. Die Autoren kommentieren, daß dieser Prozentsatz wohl nicht allein auf die Behandlung mit Benzocain zurückzuführen sei, sondern auf eine generalisierte Überempfindlichkeit gegen Substanzen einer Paragruppe. Benzocain ist häufig als Detektor einer solchen Kreuz-Sensibilität tätig .

Das Auftreten von allergischen Dermatitis und deren Ausbreitung kann auch durch die Anwendung systematisch verabreichter Medikamente hervorgerufen werden. Deshalb ist es auch aus diesem Grunde wichtig, sich bei lokalen Anwendungen auf nicht-allergisierende Substanzen zu beschränken.

Die Antibiotika-Fibel (4) von 1975 weist neben den toxischen, insbesondere oto- und nephrotoxischen Wirkungen des Gentamycins auf mögliche, jedoch seltene Hautirritationen als Zeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen hin. Diese seien häufig durch vorausgehende Lokalbehandlungen mit Neomycin-Präparaten gebahnt.

E b e r h a r t i n g e r und S c h m i e d l (30) fanden 1975 bei 205 Patienten mit ekzematösen Veränderungen der Unterschenkel sehr häufig Kontaktallergien.

Von den 205 getesteten Patienten reagierten 81 (= 39,5%) positiv, 9 (= 11,1%) auf Neomycin - bezogen auf die Patienten mit positivem Testergebnis- und 3 (= 3,7%) auf Gentamycin.

Bei der Unterteilung des Krankengutes nach Unterschenkelektzemen mit und ohne Ulzerationen fielen die etwas häufigeren Kontaktallergien gegenüber Antibiotika bei Patienten mit Geschwürsbildung auf. U. a. führen sie dazu aus, daß durch langes Belassen des Verbandes am Unterschenkel dem Sensibilisierungsprozeß Vorschub geleistet wird, wie überhaupt die Eröffnung der Lymphbahnen, vor allem bei rezidivierenden ulzerösen Prozessen, die Allergenaufnahme erleichtert wird. Allerdings müßten auch die lokalen und die zeitlichen Gegebenheiten im Einzugsgebiet

berücksichtigt werden. Von den 81 Patienten mit positivem Ergebnis zeigten 48,2% eine monovalente Kontaktallergie, 46,9% eine oligovalente und nur 4,9% eine polyvalente Kontaktallergie.

W. B r a u n et al. (19) berichteten 1975 von Patienten mit Kontaktekzemen der Augenumgebung und des Ohres (Ohrumgebung, Muschel, äußerer Gehörgang) nach medikamentöser ophtalmologischer bzw. externer otologischer Behandlung. Als Ursache fanden sie die Sensibilisierung mit Antibiotika wie Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Framycetin und Gentamycin.

"Um Irrtümer zu vermeiden, müssen diese Medikamente in ihren einzelnen Bestandteilen epicutan getestet werden, da nicht immer oder nur die Antibiotika oder andere Wirkstoffe, sondern auch Lösungsmittel (z.B. Propylenglykol) und Konservierungsmittel Ursachen der ekzematösen Kontaktreaktionen sind."

Das Problem der primären bzw. sekundären = gekreuzten Sensibilisierung wurde 1976 auch von C a r r u t h e r s und C r o n i n (25) diskutiert. Insgesamt 450 Patienten waren von ihnen sowohl mit Neomycin, wie auch mit Framycetin (20% in Petroleum) fortlaufend getestet. 13 Patienten reagierten sensibel auf beide Präparate, 10 nur auf Neomycin allein und 4 auf Framycetin allein.

Im Hinblick auf die Zusammensetzung der beiden Präparate (Neomycin^R, Trolab - Dänemark): Neomycin B 78,5%, Neomycin C 16,0%, Neamine 5,5% und (Framycetin^R, Roussel Laboratories Ltd.): Neomycin B > 99%, Neomycin C < 1%, Neamine < 0,2% stand zuvor folgende Überlegung im Raum:

Falls der sensibilisierende Bestandteil durch das Neomycin B - Molekül repräsentiert würde, müßte man einen besonders hohen Prozentsatz an Kreuzsensibilität zwischen Neomycin und Framycetin antreffen. Die Resultate deuten jedoch an, das Neomycin B nicht der einzige Sensibilisator bei Neomycin und

Framycetin ist. Es ist wohl wahrscheinlicher, daß in diesen Fällen entweder ein unterscheidbares Allergen oder ein unterschiedlicher Grad an Allergisierung die Ursache darstellt.

Möglicherweise sind die Patienten, die nur auf Neomycin allein reagierten, sensibel gegen Neomycin A oder C, und jene, die auf Neomycin und Framycetin reagierten, sensibel gegen Neomycin B, und diejenigen, die nur auf Framycetin eine Reaktion zeigten, sind sensibel gegen irgendeine andere, noch nicht identifizierte "Unreinheit".

Da 4 von 450 Patienten (0,89%) nur auf Framycetin reagierten, muß man daran denken, daß diese Zusammensetzung ein Allergen enthält, gegen das eine bestimmte Anzahl an Individuen unserer Gesellschaft sensibilisierungsfähig ist.

Die Autoren F ö r s t r ö m und Pirilä (35) berichteten 1977 von 2091 in Finnland getesteten Patienten, von denen 10,6% gegen Neomycin, 5,2 % gegen Kanamycin und 4,3 % gegen Gentamycin allergisch reagierten. Von den Neomycin-positiven Fällen ergaben 48,4 % ebenfalls ein positives Ergebnis für Kanamycin und 38,3 % für Gentamycin. Dieses Zahlenverhältnis stimmte mit früheren Untersuchungen überein.

Die Möglichkeit einer primären Sensibilisierung bei den Gentamycin-Patienten maßen sie einen gewissen Wert bei, jedoch betonten sie, daß in ihren Serien nur 5 Neomycin-negative Patienten ein positives Testresultat auf Gentamycin zeigten. Anscheinend steht dieser niedrige Anteil mit dem relativ seltenen Gebrauch von gentamycinhaltigen Salben und Cremes in ihrem Land in Zusammenhang.

Neomycinhaltige Pharmazeutika dagegen wurden in Finnland (mit 4,5 Millionen Einwohnern) ohne Rezept in Mengen von 11.000 bis 14.000 kg/Jahr verkauft.

Auch sie weisen auf die nahe chemische Verwandtschaft von Gentamycin, Kanamycin, Tobramycin und Sisomycin hin, mit der Hoffnung, von der unterschiedlichen Sensibilisierungshäufigkeit der "Newcomers" unter den Aminoglykosiden weitere Informationen

über die verschiedenen molekularen Gruppen zu bekommen, die für die Kreuzreaktion verantwortlich sind.

Breit (22) verglich 1977 eigene Untersuchungen über die sekundäre Kontaktallergie bei Dermatitis statica am Unterschenkel mit 7 anderen Studien. Er fand dabei heraus, daß die breite Häufigkeitsstreuung in der Literatur von 39,5 bis 90,5 % auf Grund vorhandener bzw. fehlender klinischer Selektion des Patientengutes entstanden war. Nach neueren Untersuchungen folgerte er, daß der wirkliche Prozentsatz an Kontaktallergien bei Dermatitis statica mit oder ohne Ulcus zwischen 50 und 60 % in Europa liege.

Um die Häufigkeit einzelner Allergene miteinander zu vergleichen, sollte man besser die Gruppe von Patienten heranziehen, die auf mindestens eines der getesteten Allergene positiv reagieren als jene, die nur auf Grund der Einweisung getestet wurden. Bei diesem Vorgehen kann man den Einfluß der klinischen Selektion gering halten und den aktuellen Grad der Häufigkeitsveränderung unter den Allergenen herausarbeiten. Anderenfalls wird die unterschiedliche Anzahl negativer Patienten, bedingt durch den mehr oder weniger intensiven Gebrauch der Testung, die Resultate verschieden beeinflussen.

Bei einem Häufigkeitsvergleich der Neomycin-Allergien stellte sich heraus, daß sie sich innerhalb von ca. 10 Jahren verdoppelt hatten (1967/68 : 15,5% und 1975/76 : 31,8%), während Gentamycin im gleichen Zeitraum von einem seltenen Allergen zu einem "Newcomer" wurde (1975/76 : 14,3%). Breit vertrat jedoch die Ansicht, daß, obwohl alle Patienten, die positiv auf Gentamycin reagierten, gleichzeitig auch Neomycin-Reaktionen zeigten, dies nicht allein als Kreuzreaktion erklärt werden könne. Denn in einer Serie von Dermatitis statica - Patienten reagierten 9 von 20 Neomycin-positiven Patienten auch auf Gentamycin, wohingegen 1970 nur 4 von 52 Neomycin-positiven Patienten auf Gentamycin reagierten (Bandmann 1970).

Die Mehrzahl dieser Patienten muß gegen Neomycin und gegen Gentamycin durch individuellen Kontakt zu beiden Substanzen sensibilisiert worden sein.

H a l l (38) beschreibt 1977 eine 66-jähr. Patientin mit einer vom Urogenitaltrakt ausgehenden Septicaemie, die intravenös mit Gentamycin behandelt wurde. Innerhalb 1 Minute nach Beginn der Injektion einer 80 mg starken Dosis kollabierte die Patientin mit Tachycardie, Hypotonie und Apnoe. Wegen des Verdachts auf Anaphylaxie wurden ihr 100 mg Hydrocortison i.v. gegeben, worauf sie sich schnell erholte. Sie zeigte ansonsten keine weiteren Zeichen, die ihren Kollaps erklären konnten.

H o p k i n (42) beschreibt 1978 einen weiteren Kollapsfall nach intravenöser Gentamycingabe während einer Operation mit tödlichem Ausgang.

Allergische Reaktionen vom Soforttyp gegen Gentamycin, Sisomycin, Tobramycin und Amikacin gehören nach R a a b (73) 1978 zu den extremen Seltenheiten. Allergische Reaktionen vom Spättyp sind jedoch möglich; dies gilt insbesondere dann, wenn zuvor eine längerdauernde allgemeine oder lokale Sensibilisierung, z. B. durch aminoglykosidhaltige dermatologische Externa vorangegangen ist. Kreuzallergien zwischen einzelnen Aminoglykosiden sind ebenfalls möglich.

H e g y i (40) berichtet 1979, daß das 1968 in der Tschechoslowakei eingeführte Neomycinsulfat in der Fünfjahresperiode von 1973 bis 1977 an der Spitze der Häufigkeitsstatistik stand mit 4,6 %. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied ergab sich nicht. Nachdrücklich weist er darauf hin, daß die Häufigkeit der Kontaktallergien durch Änderung von Produktionsmethoden und Rohstoffbasis, sowie durch Einführung neuer Arzneimittel beeinflusst wird.

S a m s o e n et al. (79) schreiben 1980: Bei der Testung von

6 Aminoglykosid-Antibiotika (Streptomycin, Framycetin, Ribostamycin, Gentamycin, Kanamycin und Tobramycin) als 20%ige Zubereitung in Vaseline fanden sie bei 15 Patienten, die ein neomycinbedingtes Kontaktekzem hatten, (wie für Framycetin, Kanamycin, Gentamycin und Tobramycin schon früher nachgewiesen) auch für das Ribostamycin verhältnismäßig häufig Kreuzreaktionen, während solche für das Streptomycin in keinem Fall beobachtet wurden:

Framycetin 93%, Ribostamycin 73%, Kanamycin 60%, Gentamycin 46%, Tobramycin 40% und Streptomycin 0%. Das Desoxystreptamin der beiden ersten Antibiotika ist in 4-5 substituiert, die drei folgenden dagegen in 4-6 .

Die Verfasser sprechen sich schlußfolgernd dafür aus, diese Antibiotika zur lokalen Anwendung nur dann zu verordnen, wenn sie wirklich notwendig sind. Sie weisen ferner darauf hin, daß Patienten, die eine Neomycin-Kontaktallergie entwickelt haben, keinesfalls systematisch mit Aminoglykosid-Antibiotika behandelt werden sollten.

A g a t h o s (2) schildert 1980 den Fall einer Patientin, die eine anaphylaktische Sofortreaktion nach der lokalen Applikation der sog. "Leukase-Kegel" (= 10 mg Framycetinsulfat, Trypsin 250 NF-E, 2 mg Lidocain HCl) zeigte, bei der gleichzeitig auch eine Allergie vom verzögerten Typ gegen Lokalanaesthetika wie Lidocain, Benzocain und Procain bestand. Von besonderer Bedeutung für die Patientin ist die Tatsache, so betont sie, daß in einem hohen Prozentsatz neomycinallergischer Kranker mit einer Kreuzsensibilität zu Kanamycin, Paromomycin, Gentamycin und anderen Aminoglykosid-Antibiotika gerechnet werden muß.

E p s t e i n (31) erinnert 1981 noch einmal daran, daß Patienten mit klinisch nachgewiesener Neomycin-Überempfindlichkeit im Epicutantest mit der in Fertigpräparaten üblichen Konzentration von 0,5% negative Ergebnisse zeigen. Auch bei der

heute üblichen Testkonzentration von 20% sieht man falsche negative Ergebnisse. Trotzdem erfaßt sie über 90% aller Neomycinallergien im Epicutantest. Eine mögliche Ursache für die restlichen falsch-negativen Ergebnisse scheint die geringe Penetrationsfähigkeit des Neomycins durch die intakte Haut zu sein.

B a n d m a n n und F r e g e r t (14) 1982 schreiben dem Neomycin eine Gruppenallergie mit Gentamycin, Kanamycin, Paromomycin zu. (Eine Kopplungsallergie besteht mit Bacitracin, Lanolinalkohole, Perubalsam, Parabene und Benzocain.)

Zu schwache Testkonzentrationen sind die Ursache vieler falsch negativer Reaktionen. Es kommt bei der Testung mit Neomycin gar nicht selten erst am 7. Tag oder später zu Testreaktionen, die meist relevant sind.

Beim Unterschenkeleczem empfehlen sie zusätzlich zum ICDRG-Standard einen Unterschenkeleczem-Testblock aufzukleben mit: Neomycinsulfat 20%, Chlorjodhydroxychinolin 5%, Benzocain 5%, Lanolinalkohole 30%, Perubalsam 25%, Chlorchinaldol 5%, Parabene (Cocktail) 15%, Eucerin anhydr.100%, Kolophonium 20%, Gentamycinsulfat 20% und Lanette O 30%.

3. ERGEBNISSE

Tab.1 Übersicht aller von 1976 bis 1981
epicutan getesteter Patienten:

Jahrgang	Gesamtzahl	positiv reag.	negativ reag.
1976	376	188 (50,0%)	188 (50,0%)
1977	429	196 (45,7%)	233 (54,3%)
1978	417	208 (49,9%)	209 (50,1%)
1979	481	231 (48,0%)	250 (52,0%)
1980	433	202 (46,6%)	231 (53,4%)
1981	392	201 (51,3%)	191 (48,7%)
Insges.:	2 528	1 220 (48,3%)	1 308 (51,7%)

Tab.2 Häufigkeit der pos. Reaktion(en) auf
ein oder mehrere Allergene

Jahrgang	Gesamtzahl posit.Pat.	positiv reag. männl.Pat.	positiv reag. weibl.Pat.
1976	188	87 (46,3%)	101 (53,7%)
1977	196	78 (39,8%)	118 (60,2%)
1978	208	81 (38,9%)	127 (61,1%)
1979	231	99 (42,9%)	132 (57,1%)
1980	202	86 (42,6%)	116 (57,4%)
1981	201	68 (33,8%)	133 (66,2%)
Insges.:	1 220	498 (40,8%)	722 (59,2%)

Tab.3a Häufigkeit der positiven Reaktionen
auf GENTAMYCIN

Jahrgang	Gesamtzahl	positiv reag. männl.Pat.	positiv reag. weibl.Pat.
1976	14 (7,4%)	6	8
1977	12 (6,1%)	5	7
1978	6 (2,9%)	2	4
1979	11 (4,9%)	3	8
1980	4 (2,0%)	3	1
1981	11 (5,5%)	4	7
Insges.:	58 (4,8%)* (2,3%)**	23 (4,6%)* (39,7%)	35 (4,8%)* (60,3%)

Tab.3b Häufigkeit der positiven Reaktionen
auf NEOMYCIN

Jahrgang	Gesamtzahl	positiv reag. männl.Pat.	positiv reag. weibl.Pat.
1976	29 (15,4%)	12	17
1977	30 (15,3%)	15	15
1978	18 (8,7%)	7	11
1979	26 (11,3%)	11	15
1980	12 (6,0%)	7	5
1981	24 (11,9%)	6	18
Insges.:	139 (11,4%)* (5,5%)**	58 (11,6%)* (41,7%)	81 (11,2%)* (58,3%)

* Von pos.reag.Pat. insges., bzw. männl., bzw. weibl.!

** Von insges. epicutan getesteten Patienten !

Tab.4 Parallel allergische Reaktionen bei
58 Gentamycin-positiven Patienten von
1976 bis 1981 (ICDRG-Standard)

Testsubstanz	%	männl.	weibl.	insgesamt
1. Neomycinsulfat	20 a	19	27	46 (79,3%)
2. Kaliumdichromat	0,5a	3	4	7 (12,1%)
3. Lanolinalkohole	30 a	9	13	22 (37,9%)
4. Merkaptomix ⁺	2 a	3	1	4 (6,9%)
5. Cainemix ⁺	8 a	3	14	17 (29,3%)
6. Nickelsulfat	5 a	1	6	7 (12,1%)
7. Epoxidharze	1 a	1	1	2 (3,4%)
8. Vioform	5 a	3	8	11 (19,0%)
9. Kobaltchlorid	1 a	1	3	4 (6,9%)
10. Perubalsam	25 a	9	12	21 (36,2%)
11. Thiuremmix ⁺	1 a	2	4	6 (10,3%)
12. p-Phenylendiamin	1 a	7	8	15 (25,9%)
13. Parabene ⁺	15 a	3	4	7 (12,1%)
14. Naphthylmix ⁺	1 a	1	1	2 (3,4%)
15. Kolophonium	20 a	1	4	5 (8,6%)
16. PPD-Mix ⁺	0,6a	2	3	5 (8,6%)
17. Mafenid	10 b	2	3	5 (8,6%)
18. Eucerin anhydr.	100 c	8	13	21 (36,2%)
19. Duftstoffmischg.	16 a	2	1	3 (5,2%)
20. Formaldehyd	2 a	3	7	10 (17,2%)
21. Sublimat	0,1b	0	1	1 (1,7%)
22. Benzocain	5 a	4	11	15 (25,9%)
23. Zimtaldehyd	2 a	0	0	0 (0,0%)
24. Aethylendiamin	1 a	0	0	0 (0,0%)
25. Lanette N/O	100 c	5	4	9 (15,5%)
26. Chloramphenicol		3	6	9 (15,5%)
27. Chlorchinaldol		1	4	5 (8,6%)

und je 1 x (= 1,7%) mit Beteisedona-Salbe, Chinosol,
Handschuh Pelia Taft, Heparin-Salbe, Merfen, Tanderil-
Salbe, Tinct.Arning und Streptomycin.

⁺ Zusammensetzung siehe Kap.6

Tab. 5a

Zusammenfassung einiger wesentlicher Daten und Prozente:

	Patienten	% von		% von	% von
		2528	1220	139 (Neo)	58 (Genta)
1. In 6 Jahren epicutan getestet	2528				
2. positiv reag. Patienten	1220	48,3			
3. pos. reag. auf Neomycin	139	5,5	11,4		
4. pos. reag. auf Gentamycin	58	2,3	4,8	41,7	
5. Neomycin + u. Gentamycin -	93	3,7	7,6	66,9	
6. Neomycin + u. Gentamycin +	46	1,8	3,8	33,1	79,3
7. Neomycin - u. Gentamycin +	12	0,5	1,0		20,7

Tab.5b

NEOMYCIN - Patienten

	männl.		weibl.	
	<u>ohne</u> Gentamycin	<u>mit</u>	<u>ohne</u> Gentamycin	<u>mit</u>
1976	6	6	9	8
1977	10	5	11	4
1978	6	1	8	3
1979	8	3	9	6
1980	5	2	4	1
1981	4	2	13	5
<u>zus.</u>	39	19	54	27
m. + w. =	58		81	

Insgesamt: 139 , ohne Gentamycin: 93 , mit Gentamycin: 46

Tab.5c

GENTAMYCIN - Patienten

	männl.		weibl.	
	<u>ohne</u> Neomycin	<u>mit</u>	<u>ohne</u> Neomycin	<u>mit</u>
1976	0	6	0	8
1977	0	5	3	4
1978	1	1	1	3
1979	0	3	2	6
1980	1	2	0	1
1981	2	2	2	5
<u>zus.</u>	4	19	8	27
m. + w. =	23		35	

Insgesamt: 58 , ohne Neomycin: 12 , mit Neomycin: 46

Tab.5d Prozentualer Anteil Neomycin-positiver Patienten
im Verhältnis zu dem prozentualen Anteil
Gentamycin-positiver Patienten (1976-1981)

Jahrgang	Neomycin ⁺ : Gentamycin ⁺ = Verhältnis			
1976	15,4	:	7,4	= 2,1
1977	15,3	:	6,1	= 2,5
1978	8,7	:	2,9	= 3,0
1979	11,3	:	4,9	= 2,3
1980	6,0	:	2,0	= 3,0
1981	11,9	:	5,5	= 2,2
Durchschnitt	11,4	:	4,8	= 2,4

⁺ Prozentzahlen bezogen auf die Gesamtzahl positiv reagierender Patienten des gleichen Jahres

Graphik zu Tab.5d

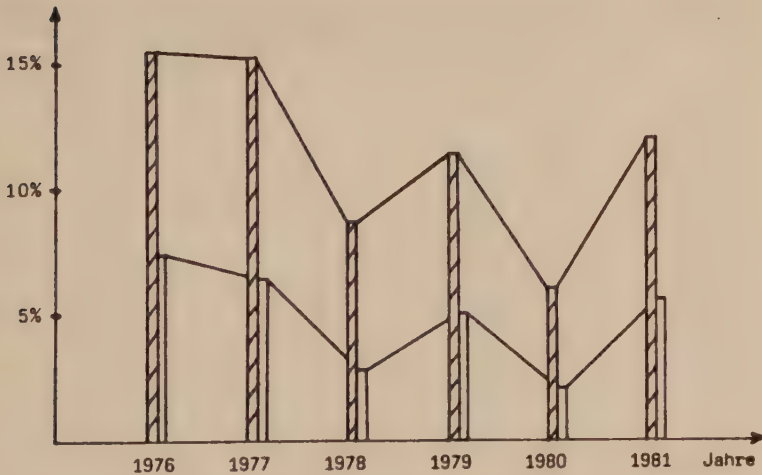


Abb.1: 6-Jahresprofil Neomycin- und Gentamycinpositiver Patienten.  Neomycin  Gentamycin

Tab. 6a Altersverteilung der Gentamycin-positiven Patienten
von 1976 bis 1981 zusammengekommen (n = 58)

Alter	Gesamtzahl		männl.	weibl.
	Anz.	%		
bis 19	1	(1,7)	0	1
20-29	1	(1,7)	1	0
30-39	3	(5,2)	1	2
40-49	5	(8,2)	4	1
50-59	13	(22,4)	6	7
60-69	19	(32,8)	10	9
70-79	9	(15,5)	1	8
80-89	5	(8,6)	0	5
90-100	2	(3,4)	0	2
insges.	58		23	35

Tab. 6b Altersverteilung der Neomycin-positiven Patienten
von 1968 bis 1973 zusammengekommen (n = 459)

Alter	Gesamtzahl		männl.	weibl.
	Anz.	%		
bis 19	10	(2,2)	6	4
20-29	24	(5,2)	14	10
30-39	40	(8,7)	21	19
40-49	74	(16,1)	34	40
50-59	106	(23,1)	55	51
60-69	127	(27,7)	52	75
70-79	64	(13,9)	17	47
80 u. mehr	14	(3,1)	4	10
insges.	459		203	256

Tab.7 Verteilung der Diagnosen bei Gentamycin-pos. Patienten
von 1976 bis 1981 zusammengekommen (n = 58)

Diagnose	Gesamtzahl		männl.	weibl.
	Anz.	%		
D. statica m.U.	33	(56,9)	9 (27,3%)	24 (72,7%)
D. statica o.U.	7	(12,1)	3	4
allerg.Kontakt-D.	13	(22,4)	7	6
nicht klass. D.	1	(1,7)	1	-
D. atopica	2	(3,4)	1	1
Kum.tox.Kontakt-D.	1	(1,7)	1	-
Keine D., aber U.	1	(1,7)	1	-

D = Dermatitis

U = Ulcus

Kum.tox.D = Kumulativ-toxische Dermatitis

Tab.8a

Verteilung der Erstlokalisation bei Gentamycin-pos.
Patienten von 1976 - 1981 zusammengekommen (n = 58)

Erstlokalisation	Gesamtzahl		männl.	weibl.
	Anz.	%		
U-Schenkel	39	(67,2)	14 (35%)	25 (64%)
Fuß	5	(8,6)	2	3
Hand	5	(8,6)	3	2
Arm	2	(3,4)	2	-
Gesicht	3	(5,2)	-	3
Perianal	1	(1,7)	1	-
unbekannt	3	(5,2)	1	2

Tab.8b

Verteilung der Erstlokalisation bei Neomycin-posit.
Patienten von 1968 - 1973 zusammengekommen (n=382)

Erstlokalisation	Gesamtzahl		männl.	weibl.
	Anz.	%		
U-Schenkel	281	(61,2)	116 (42%)	165 (58%)
Hand	64	(13,9)	39	25
Gesicht	37	(8,1)	13	24

Tab.9a

Verteilung der Streuungs- und Generalisationsbefunde
bei Gentamycin.pos. Pat. von 1976 - 1981 (n = 58)

von	-	nach	Gesamtzahl		männl.	weibl.
			Anz.	%		
* U - Sch.	-	Stamm	7	(12,1)	4	3
U - Sch.	-	Arme	4	(6,9)	1	3
U - Sch.	-	Hand	1	(1,7)	-	1
Fuß	-	U-Sch.	2	(3,4)	1	1
Fuß	-	Hand	3	(5,2)	1	2
Gesicht	-	Ohr	1	(1,7)	-	1
Gesicht	-	Stamm	1	(1,7)	-	-
U-Sch.	-	General.	3	(5,2)	1	2
Insgesamt:			22	(37,9)	8	14

Tab.9b

Verteilung der Streuungs- und Generalisationsbefunde
bei Neomycin-pos. Pat. von 1968-1973 zus.genom.

	Gesamtzahl		männl.	weibl.
	Anz.	%		
Streuung	83	(18,1)	32	51
Generalis.	18	(3,9)	5	13

* U - Sch = Unterschenkel

Tab.10

Unterschiede der Erkrankungsdauer der Gentamycin-pos.
Patienten von 1976 - 1981 zusammengekommen (n = 58)

Dauer	Gesamtzahl	männl.	weibl.
	Anz. %		
< 1 Monat	6 (10,3)	2	4
< 1 Jahr	10 (17,2)	3	7
< 5 Jahre	12 (20,7)	5	7
> 5 Jahre	25 (43,1)	10	15
unbekannt	5 (8,6)	3	2

Tab.11

Verteilung über die Art des Auftretens der
Erkrankung von 1976 - 1981 zus.gen. (n=58)

Art	Gesamtzahl	männl.	weibl.
	Anz. %		
andauernd	11 (19,0)	5	6
häufig rezidiv.	23 (39,7)	9	14
selten rezidiv.	5 (8,6)	1	4
unbekannt	19 (32,8)	8	11

4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

4A Häufigkeit und Geschlechtsverteilung (Tab. 1 und 2)

In den 6 Jahren von 1976 bis einschließlich 1981 wurden in der Dermatologischen und Allergologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing 2 528 Dermatitis-Patienten epicutan getestet. Die Testung erfaßte bei allen Patienten den ICDAG-Standard (International Contact Dermatitis Research Group), sowie zusätzlich die Gentamycin enthaltende Schwabinger Ergänzung und zum Teil einzelne andere Testsubstanzen. Zur Registrierung der Daten der Anamnese, der Befundung, der Diagnose, der Testung usw. wurden die in Kap.6, I-III dargestellten Formblätter verwandt. Ihnen kann auch der prozentuale Anteil und der Hersteller der Testsubstanzen entnommen werden.

Das Procedere und die Auswertung der Allergen-Testung entsprechen den Anweisungen von Bandmann und Fregert, wie sie in "Die Epicutantestung" (Springer-Verlag, 1982) beschrieben sind. Auch die Ablesung, die differentialdiagnostische Deutung der Testreaktionen, die unterschiedlichen Allergieformen sowie die möglichen Fehler bei der Testung sollen hier mit Hinweis auf das oben genannte Buch und die Arbeiten von Bandmann und Agathos (1981) nicht wiederholt werden.

Von den ambulant oder stationär behandelten Patienten wurden diejenigen zur Testung ausgesucht, die in der (Verdachts-) Diagnose eine Dermatitis erkennen ließen, also Patienten mit: Allergischer Kontaktdermatitis, Dermatitis statica mit und ohne Ulcus, Dermatitis atopica, Dermatitis seborrhoica, numuläres Ekzem, toxische Kontaktdermatitis, kumulativ-toxische Kontaktdermatitis und nicht klassifizierbare Dermatitis.

1 220 (= 48,3%) dieser 2 528 Patienten zeigten auf mindestens eine der Proben eine positive Reaktion, also fast die Hälfte.

Obwohl dieser Prozentsatz sich im Laufe der sechs beobachteten Jahre kaum veränderte (siehe Tab.1), was für eine sehr gleichmäßige Form der Selektion spricht, so zeigt ein Blick in die Literatur jedoch eine erhebliche Schwankungsbreite von 20 - 60% (Bandmann (9) 1973, Angelini (3) 1974, Eberhartinger (30) 1975, Lämmer (39) 1979, Hammershoy (53) 1980).

Um diesem Selektionsproblem (Einfluß der unterschiedlichen Anzahl negativer Patienten) zu entgehen, ist es sinnvoll, sich generell der Empfehlung Breits (22) anzuschließen, der 1977 schrieb: "Zum Häufigkeitsvergleich einzelner Allergene sollte man besser die Gruppe von Patienten heranziehen, die auf mindestens eines der getesteten Allergene positiv reagieren, als jene, die nur auf Grund der Einweisung getestet wurden".

Von diesen 1 220 positiv reagierenden Patienten waren 498 Patienten Männer und 722 Frauen, was einem prozentualen Verhältnis von ca. 40% Männer zu 60% Frauen entspricht. (Tab.2)

Auf einen positiv reagierenden Mann kamen demnach 1,5 Frauen. Da keine geschlechtsspezifische Selektion bei den insgesamt epicutan getesteten Patienten erfolgt war (48,6 : 51,4%), kann man hier von einem deutlichen Überwiegen des weiblichen Geschlechts im Krankengut sprechen. Auch bei anderen Autoren findet sich eine ähnliche männlich : weibliche Konstellation (Bandmann und Dohn (7) 1967, Kleinenetrop und Richter (47) 1969).

Hammershoy (39) berichtet 1980, daß unter seinen 1 038 positiven Testpersonen die Frauen sogar mit 1,7 : 1 häufiger vertreten waren als die Männer. (Siehe auch Kap. 4 B Swoboda (87))

Zu dem Einfluß des Geschlechts bei Tieren auf die Sensibilisierungsquote führt Ziegler et al. (99) 1980 aus:

Chase fand 1941, daß weibliche Tiere leichter als männliche sensibilisierbar sind. Fosett beschrieb das Gegenteil. Hunziker benutzte für die Experimente männliche Tiere, um den Einfluß des Oestrogenzyklusses auszuschließen. Magnusson und Kligman fanden keine Differenzen in der Sensibilisierbarkeit. Ziegler und Süß konnten derartige Tendenzen auch nicht beobachten.

Eine generell zu- oder abnehmende Tendenz läßt sich der Tab.2 nicht entnehmen, sie zeichnet sich vielmehr durch ein erstaunlich konstantes Zahlen- und Prozentualverhältnis aus.

Auch die 66,2 % positiv-reagierenden weiblichen Patienten im Jahre 1981 sollte man als Eckpfeiler der Streuungsbreite sehen, die sich relativ eng um die 60 % verteilt.

Der von dieser Konstanz geringfügig abweichende "peak" mit 231 Patienten im Jahre 1979 läßt sich leicht mit der ebenfalls erhöhten Gesamtzahl epicutan getesteter Patienten von 481 erklären. So kann man also für die weiteren Überlegungen von einer relativ gleichförmigen Ausgangssituation ausgehen.

Die Bedeutung der unterschiedlichen Diagnosehäufigkeiten zwischen Männern und Frauen, insbesondere der bemerkenswert hohe Prozentsatz von 72,7% Frauen, die an einer Stauungsdermatitis mit Ulcus litten, wird in Kapitel 4 G besprochen.

A 1. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung von Gentamycin-Allergien (Tab. 3a, b und c)

Unter den 1220 positiv-reagierenden Patienten waren 58, die auf das Antibiotikum Gentamycin (genaue Zusammensetzung siehe Kap.2) eine positive Reaktion zeigten. Dies entspricht einer Häufigkeit von 4,8% (oder 2,3% bezogen auf alle epicutan getesteten Patienten).

23 Patienten dieser 58 Gentamycin-positiven Patienten waren männlich, was bezogen auf die 498 positiv-reagierenden Männer nur 4,6% ergibt, wogegen sich die Häufigkeit der Gentamycin-positiven Frauen auf 4,8% (= 35 Patientinnen) belief.

Das Verhältnis zwischen den 23 Gentamycin-positiven Männern und den 35 Frauen beträgt also 39,7 : 60,3 und entspricht daherfast genau dem Männer:Frauen-Verhältnis bei den überhaupt positiv-reagierenden Patienten.

Das numerische Überwiegen Gentamycin-positiv-reagierender Frauen spiegelt also mehr die Tatsache wieder, daß Frauen - wie aus Tab.2 ersichtlich - in der Regel 1,5 x häufiger auf ein oder mehrere Allergene reagieren als Männer dies tun;

das heißt, es besteht keine echte, allgemeine weibliche Gentamycin-Dominanz.

Dem scheinen zwar die Jahre 1978 mit 2:4 (m:w), 1979 mit 3:8 und 1981 mit 4:7 zu widersprechen, doch sind diese Zahlen für sich genommen zu klein und müssen in einem größeren Zeitraum gesehen werden.

Das Jahr 1980 mit 3:1 (m:w) ließe sich auch nicht damit vereinigen. Es fällt allerdings überhaupt aus dem Rahmen, da nur 4 von 202 positiv-reagierenden Patienten (= 2,0%) als Gentamycin-positiv registriert wurden. Zum einen weist dies auf die große Variationsbreite zwischen den einzelnen Jahren hin (von 4 gentamycin-positiven Patienten = 2,0% bis zu 14 = 7,4%), und die Gefährlichkeit, zu vorschnell die Zahlen eines Jahres zu verallgemeinern. Zum anderen entsteht hierdurch ein interessantes 6-Jahresprofil, das im Vergleich zu dem 6-Jahresprofil von Neomycin durch seine enorme Parallelität ins Auge fällt und deshalb in Kap.4D (Kreuzreaktion zwischen Gentamycin und Neomycin) noch ausführlich diskutiert wird.

Dieses 6-Jahresprofil, das in Tab.5d optisch veranschaulicht ist, wird in erster Linie von den weiblichen Patienten geprägt, die - für sich genommen - sowohl in Bezug auf Gentamycin (Tab.3a) wie auch auf Neomycin (Tab.3b) ein sehr ähnliches Profil aufweisen.

Bei den männlichen Patienten dagegen ist dieser Verlauf höchstens in den ersten 4 (Gentamycin) bzw. 5 (Neomycin) Jahren zu erkennen. Der deutliche Rückgang Gentamycin- (und Neomycin-) positiver Fälle in den Jahren 1978 und 1980 jedoch zeigt, daß bei diesen Allergenen nicht die gleiche Sensibilisierungskonstanz vorliegt, wie sie bei der Gesamtzahl positiv-reagierender Patienten in Tab.2 zu sehen war. Somit ist dieser Verlauf als eigenständiges Phänomen zu werten.

Unterteilt man jedoch die beiden Geschlechtsgruppen in verschiedene Diagnosen, so zeigt sich bei der Stauungsdermatitis mit Ulcus doch ein deutliches Überwiegen weiblicher Patienten. Patientinnen mit dieser Diagnose reagierten 2,7 x häufiger sensibel auf Gentamycin. (Siehe hierzu Tab.7 und Kap.4G)

A 2. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung von Neomycin-Allergien

Im gleichen Zeitraum reagierten 139 der 1 220 positiv-reagierenden Patienten auf Neomycin, dies sind 11,4% (oder 5,5% bezogen auf alle epicutan getesteten Patienten).

Sie unterteilen sich in 58 Männer (= 11,6%) und 81 Frauen (= 11,2%). Die Prozentzahlen in den Klammern, die sich auf die jeweilige Anzahl an positiv-reagierenden Männern bzw. Frauen beziehen, zeigen auf Grund ihrer minimalen Differenz, daß keine allgemeine Geschlechtsspezifität vorliegt, ebenso wie es bei Gentamycin der Fall war (4,6% und 4,8%).

Das Männer : Frauen - Verhältnis mit 41,7% : 58,3% kommt dem gleichen Verhältnis bei den insgesamt positiv-reagierenden Patienten auch sehr nahe, was genauso gegen ein allgemeines Überwiegen eines der Geschlechter im Neomycin-Krankengut spricht.

Der schon oben erwähnte Rückgang Neomycin-positiver Fälle in den Jahren 1978 (nur 18 Patienten = 8,7%) und 1980 (nur 12 Patienten = 6,0%) ist im Vergleich mit Gentamycin von Interesse. Er darf sicherlich nicht als ein genereller Rückgang Neomycin-positiver Reaktionen gesehen werden, da die jeweils folgenden Jahre mit 11,3% bzw. 11,9% wieder in unmittelbarer Nähe des 6-Jahresdurchschnittes von 11,4% liegen.

4B Literaturvergleich mit Kap.4A
und seine spezielle Problematik

Vergleichbar mit den in Kapitel 4A gegebenen Zahlen und Prozentsen (1 220 pos.-reag. Patienten, davon 139 (= 11,4%) auf Neomycin und 58 (= 4,8%) Gentamycin) sind folgende Angaben in der Literatur:

Pirilä et al. (71) 1967/68 fanden bei 1 750 positiv-reagierenden Patienten 172 (= 9,8%), die auf Neomycin eine Reaktion zeigten und 69 (= 3,9%) auf Gentamycin.

Bandmann (9) 1973 berichtet von 265 positiv-reagierenden Patienten, von denen 35 (= 13,2%) auf Neomycin und 7 (= 2,6%) auf Gentamycin reagierten.

Angelini (3) 1974 sah von 177 pos.-reag. Patienten 50 (= 28,2%), die auf Neomycin reagierten jedoch kein einziger davon war sensibel auf Gentamycin.

Eberhartinger (30) 1975: 81 pos.-reag. Patienten, davon 9 (= 11,1%) auf Neomycin und 3 (= 3,7%) auf Gentamycin.

Forström (35) 1977: 2 091 pos.-reag. Patienten, davon 222 (= 10,6%) auf Neomycin und 90 (= 4,3%) auf Gentamycin.

Breit (22) 1975/76 registrierte 2 Jahre lang Patienten mit sekundärer Kontaktallergie bei Dermatitis statica am Unterschenkel: 31,8% Neomycin-Allergien, 14,3% Gentamycin-Allergien und bezeichnete deshalb Gentamycin als "Newcomer".

Da in der Literatur die Prozentzahlen für Neomycin und Gentamycin häufig leider auf die Gesamtzahl aller Getesteten bezogen worden sind, seien sie hier - trotz des zusätzlichen Selektionsparameters (siehe oben) - erwähnt und unter Vorbehalt mit in die Überlegungen einbezogen:

Eigene Ergebnisse:

Von 2 528 Getesteten reagierten 5,5% auf Neomycin und 2,3% auf Gentamycin.

Vergleichbare Literaturangaben für Neomycin:

1,0 - 3,7 - 5,8 - 16,3 - 5,2 - 4,6 - 4,4 - 4,5 %.

Vergleichbare Literaturangaben für Gentamycin:

0,4 - 0 - 0 - 1,2 - 0,0 - 1,5 - 0 - 0 %.

(Pirilä et al.(71) 1967/68, Magnusson et al.(57) 1968, Fregert u. Hjorth (36) 1970, Bandmann (9) 1973, Angelini (3) 1974, Eberhartinger (30) 1975, Carruthers (25) 1976, Hegyi (40) 1979)

Betrachtet man nur die mit Gentamycin Behandelten, so findet Hough, C.E. et al. (43) 1966 eine Häufigkeit von 1,8%, bei denen eine Kontaktallergie beobachtet werden konnte.

Die zum Teil recht unterschiedlichen Werte scheinen sich auf den ersten Blick hin stärker zu widersprechen, als dies in der Tat der Fall ist. Dies beruht in der Regel auf den vielen verschiedenen Parametern, die in die einzelnen Untersuchungen eingegangen sind - ohne immer genau genannt zu sein - , und die es zeitweise schwierig oder unmöglich machen, exakte Vergleiche anzustellen.

Zusammenfassend kann man folgende Punkte als die wesentlichen Variationsfaktoren der Gentamycin- bzw. Neomycinhäufigkeit in der Literatur nennen:

- 1.) Die Daten der Literatur stammen aus verschiedenen Ländern der ganzen Welt. Dementsprechend variiert der Zeitpunkt, an dem Neomycin und später dann Gentamycin eingeführt wurden. Auch die Anwendungshäufigkeit differiert sehr stark. Neomycin-haltige Pharmazeutika wurden in Finnland z. B. , das 4,5 Millionen Einwohner zählt, ohne Rezept in Mengen von 11 000 bis 14 000 kg/Jahr verkauft !

Diese hohen Pro-Kopf-Werte werden in Polen sicher nicht erreicht.

Betrachtet man den Verbrauch eines Medikamentes und die Prozent-Zahlen seiner Sensibilisierung über einen längeren Zeitraum nach der Einführung des Medikamentes - Pirilä (71) 1967 -, so erinnern sie an den Einschwingvorgang eines Proportional-(Differential-) Reglers (Keidel, W.D., Kurzgef. Lehrbuch der Physiologie, 1975, 2.5):

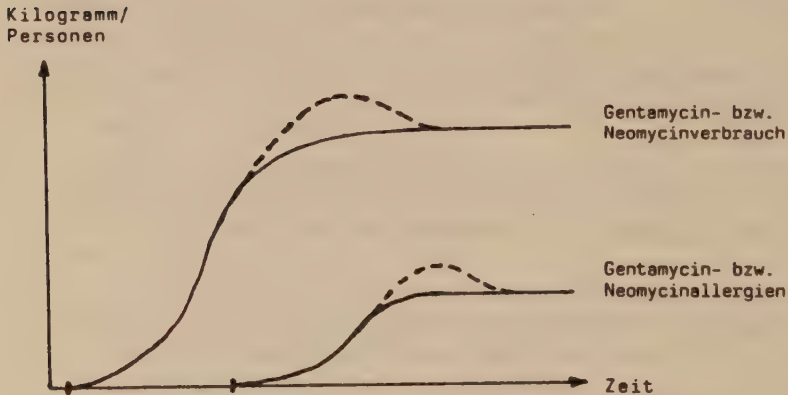


Abb.2: Grobschematische Veranschaulichung von P- (D = gestrichelte Linie)- Einschwingungsvorgänge, wie sie für die Einführungsphase von Neomycin und Gentamycin und für das Auftreten von allergischen Erscheinungen typisch sind.
P=proportional; D=differential

Mit Hilfe dieser, zeitlich sehr unterschiedlich auftretenden Reglerfunktionen lassen sich am besten die internationalen Unterschiede erklären, wie z. B. die relativ seltene Neomycin-Sensibilisierung in Polen. Rudzki, E. (78) (B.D. 1981, S.98) schreibt dazu: Neomycin wurde in Polen später eingeführt, als in vielen anderen Ländern.

Deshalb fand man bis 1970 nur 1,4% Neomycin-positive Dermatitispatienten. Danach stieg der Prozentsatz weiter an und überschritt 1980 die 2,5%-Linie der insgesamt getesteten Patienten.

In Österreich behandelte Weitgasser (95) 1967 - also kurz nach der Einführung - 130 Patienten mit Gentamycin in Creme-Form oder als Puder. Nur bei einem Kranken mit einem chronischen Ekzem konnte er eine Verschlimmerung feststellen (Anfangsphase), weshalb er folgerte, daß Gentamycin reizlos und gut verträglich sei.

Breit (21) 1972: Die nachweisbare Sensibilisierungsrate gegenüber den verschiedenen Allergenen stellt immer ein Produkt aus den Faktoren "allergische Potenz" und "Verwendungshäufigkeit" dar. Da sich Neomycin einer ständig steigenden Beliebtheit erfreute, nahm die Zahl der Neomycin-Allergien stetig zu (9, 16, 17), obwohl dieses Antibiotikum im Grunde nur ein schwacher Sensibilisator ist (13).

Förström et al. (35) 1977 berichteten, daß unter den 2 091 positiven Testpatienten nur 5 Patienten waren, die positiv auf Gentamycin und negativ auf Neomycin reagiert hatten. Anscheinend stünde dieser niedrige Anteil mit dem relativ seltenen Gebrauch von Gentamycin-haltigen Salben und Cremes in Finnland in Zusammenhang.

- 2.) Die Gesamtzahl des getesteten Freiwilligen- bzw. Patientengutes: Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen oder auch einzelne Fälle können interessante Hinweise geben, sind jedoch nicht zu verallgemeinern.
- 3.) Die Gesamtzahl des auf mindestens ein Allergen reagierenden Patientengutes: Breits (22) Empfehlung s. Kap. 4A.

- 4.) Der Gesundheits- bzw. Krankheitszustand des getesteten Kollektivs: Ob nur Gesunde oder nur Kranke, beide gemischt oder nur Patienten mit ganz speziellen Diagnosen getestet wurden, verändert zum Teil erheblich die Ergebnisse.

Prystowsky, S.D. (72) 1979 ermittelte 1,1% Neomycin-positive Epicutantestungen bei 1 158 freiwilligen Hautgesunden, während von 127 Patienten mit Kontaktdermatitis 6,3% auf Neomycin reagierten. Er schließt daraus, daß die Testwerte von Kontaktdermatitis-Patienten nicht ohne weiteres auf die Durchschnittsbevölkerung anwendbar sind.

Magnusson und Kligman (48) 1977 kamen zu dem Schluß, daß die Haltung und Gesundheit von Versuchstieren einen größeren Einfluß auf die Sensibilisierbarkeit haben als genetische Manipulationen.

Ziegler und Süß (99) 1980 konnten den Einfluß von Erkrankungen ebenfalls nachprüfen. Die Sensibilisierungsrate erkrankter Tiere war erhöht.

Die auffallend hohen Prozentzahlen bei Breit (22) 1975/76 sind außer auf die kurze Beobachtungszeit, vor allem auf die krankheitsspezifische Selektion (nur Unterschenkel) zurückzuführen.

Swoboda (87) 1973: Bei venösem Stauungssyndrom stieg das Sensibilisierungsrisiko deutlich an, wobei besonders Frauen betroffen waren.

Rudzky und Baranowska (78) bestätigten dies 1974 ebenfalls.

In diesem Zusammenhang sind auch die hohen Neomycinwerte von Angelinis (3) 1974 Dermatitis statica-Patienten verständlich. Daß jedoch keiner der Getesteten auf Gentamycin reagierte, läßt sich hierdurch nicht erklären.

Siehe auch Kap. 4G .

4B 5.) Unterschiede, Fehler oder Mängel der Testmethode:

- a) Unterschiedliche Fraktionszusammensetzung;
Änderung der Produktionsmethoden;
Lagerung:

Aminoglykosid-Antibiotika sind verschieden zusammengesetzte Gemische einander ähnlicher Wirkstoffe. Dazu kommen in wechselndem Umfang Fremdstoffe, die bei den Reinigungsprozessen aus den Kulturfiltraten mitgeschleppt werden. Durch die Verbesserung großtechnischer Produktionsverfahren und der Isolierung von Antibiotika gelingt es, immer reinere Substanzen zu gewinnen. Hieraus ergeben sich die teilweise unterschiedlichen Angaben über spezielle Präparate aus deren Anfangsentwicklung und den späteren Mitteilungen.

Von den mindestens 16 verschiedenen Gentamycin-Fractionen enthält der klinisch eingeführte Wirkstoffkomplex im wesentlichen die Gentamycin-Fractionen C_1 zu 29,5 (25-35)%, C_{10} zu 27,8 (20-31)% und C_2 zu 42,7 (40-45)%, doch sind auch Spuren anderer Gentamycin-Komponenten enthalten.

Die Neomycin-Präparate enthalten von den mindestens 7 Neomycin-Fractionen zu 90% Neomycin B und bis zu 10% Neomycin C. Neomycin A ist ein hydrolytisches Spaltprodukt der Neomycine B und C. Die Neomycine D, E, F und LP ließen sich in geringen Mengen aus Roh-Neomycin isolieren. (Antibiotika-Fibel (4) 1975)

Hegy, E. (40) 1979 weist nachdrücklich darauf hin, daß die Häufigkeit der Kontaktallergien durch Änderungen von Produktionsmethoden und Rohstoffbasis beeinflußt wird.

4B 5. b) Unterschiedliche Testsubstanz-Konzentrationen
und -Vehikel:

Kirton und Munro-Ashmen (1965), Bandmann und Dohn (7) 1967 u. a. haben immer wieder diskutiert, welche Konzentration und welche Vehikel wohl am optimalsten sei, um Neomycin- und Gentamycin-Kontaktallergien mit möglichst wenig falsch negativen Resultaten zu testen.

Die Antibiotika-Fibel (4) 1975: Der Epicutantest mit unterschiedlichen Konzentrationen erfaßt zwischen 55-75% der Neomycin-Kontaktallergien.

Samsoen et al. (79) 1979 schreiben: Auffallend war bei unseren Untersuchungen, daß die Neomycin-Allergien im Patch -Test nur mit Konzentrationen nachgewiesen werden konnten, die das 20 - 40-fache der klinisch verwendeten Konzentration betrug.

Epstein, E. (31) 1980: Es ist bekannt, daß Patienten mit klinisch nachgewiesener Neomycin-Überempfindlichkeit im Epicutantest mit der in Fertigpräparaten üblichen Konzentration von 0,5% negative Ergebnisse zeigen. Aber auch bei der heute üblichen Testkonzentration von 20% sieht man falsch negative Ergebnisse. Trotzdem, meint er, erfaßt sie über 90% aller Neomycin-Allergien im Epicutantest. Eine mögliche Ursache für die restlichen falsch negativen Ergebnisse scheint die geringe Penetrationsfähigkeit des Neomycins durch die intakte Haut zu sein. Er vermutet jedoch, daß falsch negative Lämpchenproben häufiger sind, als allgemein angenommen wird.

Braun und Schütz (19) 1965/66 testeten 250 Hautkranke mit einer 0,1% Gentamycin-Creme; nur bei einem fand man eine (++)-positive Reaktion. In einer weiteren Versuchsserie reagierten von 43 Neomycin-positiven Kranken 11 auf Gentamycin-Substanz, dagegen nur 2 auf die 0,1%ige Gentamycin-Creme.

Pirilä et al. (70/71) 1960 testeten mit 10% wässriger Gentamycin-Solution und 30% Gentamycin in Vaseline, sowie 50% Neomycinsulfat in Petroleum. Und 1967/68 mit 30% Gentamycin und 30-50% Neomycin in Vaseline.

Bandmann und Dohn (7) 1967 empfehlen: 5% Gentamycin in Vaseline flav. und 20% Neomycin in Vaseline flav. 1973 geben Bandmann und Mutzeck (9) folgende Testkonzentrationen an: 20% Gentamycin-Sulfat und 20% Neomycin-Sulfat, beide in gelber Vaseline.

Schorr et al. (83) 1973 testeten 20 Neomycin-allergische Patienten und 50 Freiwillige mit: 20% wässriger Neomycin-Solution, 20% Neomycin in weißer Vaseline; 1, 3, 10, 20, 30 % Gentamycin in weißer Vaseline. Keiner der 50 Freiwilligen zeigte eine falsch positive Reaktion. Bis auf 2 Patienten reagierten alle 20 auf beide Neomycinformen, der eine davon zeigte nur auf die wässrige Solution eine (++)-Reaktion und der andere nur auf Neomycin in weißer Vaseline. Sehr unterschiedliche Ergebnisse ergaben die verschiedenen Gentamycin-Konzentrationen, wobei 1% und 3%iges Gentamycin die meisten negativen Resultate zeigte, 10, 20 und 30%iges Gentamycin in vielen Fällen jedoch auch nur (?) zweifelhaft positiv reagierte. Er empfiehlt 30%iges Gentamycin, da dieses mehr Patienten erfaßte als die anderen Konzentrationen.

Angelini et al. (3) 1974, Carruthers et al. (25) 1976 und Bandmann und Sonnabend (1976 - 1981) testeten mit : 20% Gentamycin und 20% Neomycin, beide in Vaseline flav.

48 5. c) Unterschiedliche Verweildauer und Zeit der Ablesung

Schon 1957 schreibt Pirilä (68): Die Reaktionen auf Neomycin erscheinen häufig - besonders in den Fällen milder Sensibilisierung - verhältnismäßig spät.

Nach Jawetz (44) 1956 wird Neomycin nur schlecht von der Haut absorbiert, was für sich allein schon das verzögerte Hervortreten der Reaktionen erklären könnte. Aus diesem Grunde seien die Hautproben genügend lange in ihrem Verlauf zu verfolgen.

Prystowsky et al. (72) 1979: Für die Diagnose einer Neomycin-Allergie ist ein positiver Lappchentest am fünften Beobachtungstag von Bedeutung.

Auch Bandmann und Agathos (persönliche Mitteilung) haben Spätreaktionen auf Neomycin und Gentamycin am 7. Tag oder zum Teil noch später beobachtet.

Ziegler und Süß (99) stellten 1980 in Vergleichsuntersuchungen fest, daß bei Tierversuchen Methoden mit längeren Expositionszeiten auch bei Gentamycin bessere Sensibilisierungsquoten ergaben. Wahrscheinlich konnte dadurch die geringe Resorptionsrate, die bei Gentamycin lediglich 5% beträgt (Stone et al. 1965), erhöht werden. Bei den Autoren, die eine Verweildauer von nur 24 Stunden angeben, muß die positive "Ausbeute" dementsprechend kritisch betrachtet werden.

48 5. d) Weitere falsch negative und falsch positive Ergebnisse

Braun und Schütz (19) 1965/66 berichteten von einer Neomycin-positiv und Gentamycin-Substanz-negativ reagierenden Patientin, die nach 3 Tagen peroraler Gentamycinbehandlung ein Arzneimittelexanthem auf Gentamycin entwickelte, wobei die bis dahin negative Teststelle für Gentamycin nun eine (++)- Reaktion zeigte.

Eine genau umgekehrte Situation fanden sie bei 6 anderen Patienten: Bei 7 Gentamycin- und Neomycin-positiven

Kranken, die nach 5 Monaten nachgetestet wurden, zeigte nur noch einer eine positive (++)-Gentamycinreaktion, während die Neomycin-Kontaktallergie in gleicher Stärke nachweisbar war.

Bandmann konnte (8) 1970 bei 8 von 60 Patienten, die positiv auf Neomycin reagiert hatten, 2 - 24 Monate danach keine Neomycin-Kontaktallergie mehr nachweisen.

Bandmann und Agathos (10) 1980 weisen darauf hin, daß auch heute noch der sog. "angry back" immer wieder zu falsch-positiver Deutung führt.

4B 5. e) Unterschiedliche Sensibilisierungswege

Sowohl für Gentamycin, wie auch für Neomycin werden verschiedene Sensibilisierungswege in der Literatur beschrieben: Durch Kontakt über die "gesunde" Haut, durch entzündlich oder stauungsbedingt veränderte Haut, durch toxisch oder traumatisch entstandene Wunden, oral oder peroral; wobei die entzündlich, toxisch oder stauungsbedingt veränderte Haut eindeutig die häufigste Sensibilisierungspforte darstellt.

4B 5. f) Allgemeine Probleme der Testmethode

Siehe "Die Epicutantestung" (14).

4C Parallel-allergische Reaktionen bei 58 Gentamycin-positiven Patienten von 1976 bis 1981 (ICDRG-Standard)

Um die in der Einleitung gestellte Frage, welche kontakt-allergischen Beziehungen zwischen Gentamycin und Neomycin bestehen, und um ganz allgemein die Art der allergischen Reaktion des Gentamycins zu untersuchen, wurden in Tab.4 alle parallel-allergischen Reaktionen der 58 Gentamycin-positiven Patienten zusammengetragen, die von 1976 bis 1981 mit dem ICDRG-Standard und einigen zusätzlichen Testsubstanzen erfaßt worden waren.

Dabei ergaben sich folgende Tatsachen:

1. Kein einziger dieser 58 Patienten reagierte nur auf Gentamycin allein !
Da auch in der Literatur kein Fall beschrieben wird, der einzig und allein Gentamycin-sensibel ist, liegt der Schluß nahe, daß Gentamycin nicht in der Lage ist, eine primäre, monovalente Sensibilisierung hervorzurufen.
2. Neomycin war mit 79,3% eindeutig am häufigsten registriert worden, und erst mit beträchtlichem Abstand folgten die Lanolinalkohole mit 37,9%, Perubalsam und Eucerin anhydr. mit je 36,2% , sowie Cainemix (29,3%), p-Phenylendiamin (25,9%) und Benzocain (25,9%), um nur die wichtigsten zu nennen.

Dieses Ergebnis spricht für den Verdacht, daß zwischen der Kontaktallergie auf Gentamycin und auf Neomycin eine enge Beziehung bestehen muß.

Es zeigt jedoch auch, daß 12 Gentamycin-positive Patienten (20,7%) nicht auf Neomycin reagierten. Damit ist die Behauptung, daß Gentamycin nur bei Neomycin-sensibilisierten Patienten in der Lage ist, eine allergische Reaktion hervorzurufen, widerlegt.

Andererseits werden die Beobachtungen und Überlegungen von Bandmann (8/9) 1970/73 und Breit (20) 1977 bestätigt.

4D Parallel-allergische Reaktionen zwischen Gentamycin
und Neomycin sowie Gentamycin-positive Patienten
ohne Neomycin-Reaktion.

In Tab. 5a sind einige wesentliche Daten und Prozente des epicutan getesteten Patientengutes aufgestellt, die zum einen die Häufigkeit kontaktallergischer Reaktionen auf Neomycin und Gentamycin zeigen, zum andern die kontaktallergische Beziehung beider Antibiotika zueinander zahlenmäßig zum Ausdruck bringen.

Von den 139 Neomycin-positiven Patienten reagierten 46 gleichzeitig auf Gentamycin, das sind mit 33,1% also rund ein Drittel dieser Gruppe.

Von den 58 Gentamycin-positiven Patienten aus betrachtet, ergeben die 46 Neomycin- und Gentamycin-positiven Patienten 79,3%, mit anderen Worten sind das 4-Fünftel.

93 Neomycin-positive Patienten zeigten keine Reaktion auf Gentamycin, während umgekehrt 12 Gentamycin-positive Patienten Neomycin-negativ blieben.

Bezieht man beide Gentamycin-Gruppen ($46 + 12 = 58$) zusammen auf die Zahl der Neomycin-positiven Patienten - wie es in der Literatur häufig der Fall ist - , so erhält man 41,7 %. Mit dieser Prozentzahl rangiert Gentamycin an vorletzter Stelle der mit den durchschnittlichen Angaben der Literatur zusammengestellten Tab. 5a', die die gruppen-allergischen Aminoglykoside bezogen auf Neomycin nach ihrer Häufigkeit gliedert:

Tab. 5a'

Paromomycin	(um 95%)
Främycetin	(um 90%)
Butirosin	(um 90%)
Tobramycin	(um 65%)
Kanamycin	(um 60%)
Gentamycin	(um 40%)
Streptomycin	(0 - 5%)

Erklärung der Tab. 5a' siehe im Text.

Tab. 5b zeigt eine weitere Aufsplitterung der Neomycin-positiven Fälle in männliche und weibliche Patienten, die mit oder ohne Gentamycin reagierten. Das polymorphe Bild der einzelnen Jahre läßt keine verwertbare Tendenz erkennen, die Zusammenfassung der 6 Jahre macht jedoch deutlich, daß das oben erwähnte 1 : 2 ("mit" : "ohne") - Verhältnis aller Patienten sich bei den Männern und Frauen in gleicher Weise wiederfindet.

Auch bei der Aufteilung der Gentamycin-positiven Patienten in männliche und weibliche, die mit oder ohne Neomycin reagierten - wie in Tab. 5c zu sehen ist - , lassen sich keine aussagefähigen Schlüsse aus den einzelnen Jahrgängen ziehen.

Bei der 6-Jahre-Zusammenfassung zeigt sich allerdings, daß die Fälle ohne Neomycin - die ja von besonderem Interesse sind - bei den Frauen doppelt so häufig vorkommen wie bei den Männern (8:4). Dies kann wegen der kleinen Fallzahl z. Zt. nur als Hinweis gewertet werden, der jedoch in den nächsten Jahren weiter im Auge behalten werden muß.

Beide Tabellen lassen in der Spalte "mit Gentamycin" bzw. "mit Neomycin" ein 6-Jahresprofil erkennen, welches in seinem Verlauf dem 6-Jahresprofil in Tab. 5d sehr ähnlich ist.

Daß der prozentuale Anteil der Gentamycin-positiven Patienten relativ eng mit dem prozentualen Anteil der Neomycin-positiven Patienten korreliert, kann man sehr gut dem 6-Jahresprofil der Tab. 5d und gleich auf einen Blick der dazugehörenden Graphik entnehmen (Abb.1). Das Zahlenverhältnis Gentamycin : Neomycin pendelt mit 1 : 2,1 bis 1 : 3,0 ziemlich genau um ein Durchschnittsverhältnis von 1 : 2,4. Hierbei sind unter "Gentamycin" beide Gruppen zusammengefaßt, also auch die Gentamycin-positiven Patienten, die nicht auf Neomycin reagierten.

Sowohl in den Jahren 1978 und 1980, in denen die Anzahl der Neomycin-positiven Patienten stark zurückgegangen war, wie auch in den beiden jeweils folgenden Jahren, in denen sie deutlich wieder anstieg, kann man bei der Gentamycin-kurve einen relativ synchronen Verlauf beobachten. Da Gentamycin für sich allein nicht in der Lage ist, primär zu sensibilisieren, muß man bei diesem Verlauf davon ausgehen, daß der entscheidende Einfluß von Neomycin ausgeht und nicht umgekehrt. Der Einfluß der vereinzelt Gentamycin-positiven und Neomycin-negativen Patienten (siehe Tab. 5c) auf die Gentamycin-kurve ist dagegen so gering, daß er bei den oben gemachten Aussagen nicht ins Gewicht fällt.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen anderer Autoren der letzten 8 Jahre, so findet man - wie in Tab.5e im unteren Teil zu sehen ist - durchaus eine weitgehende Übereinstimmung.

Tab.5e Literaturangaben Neomycin-positiver Patienten
im Verhältnis zu Gentamycin-positiven Patienten

Jahrgang	Autor	Neomycin : pos. Pat.	Gentamycin : pos. Pat.	=	Verhältnis	(%)
1967	Pirilä	100	40	=	2,5	(40,0)
1970	Bandmann	52	4	=	13	(7,7)
1973	Bandmann	35	7	=	5	(20,0)
1973	Schorr	20	11	=	1,8	(55,0)
1974	Angelini	50	0	=	-	(0)
1975	Eberhartinger	9	3	=	3,0	(33,0)
1975	Breit	32	14	=	2,3	(43,7)
1977	Förström	222	90	=	2,5	(40,5)
1980	Sønsoen	15	7	=	2,2	(46,0)
1982	Sonnabend	139	58	=	2,4	(41,7)
Zusammen ab 1975		417	172	=	2,4	(41,6)

Das Gentamycin : Neomycin - Zahlenverhältnis schwankt bei sechs verschiedenen Resultatangaben zwischen 1 : 2,2 und 1 : 3,0 . Es ergibt sich damit ebenfalls ein Durchschnittsverhältnis von einem Gentamycinpatienten auf 2,4 Neomycinpatienten, wobei die Gentamycingruppe wieder beide Typen (mit und ohne Neomycinreaktionen) erfaßt.

In Prozentzahlen ausgedrückt heißt dies: 33 % bis 46 % bei einem Durchschnitt von 41,6 % bezogen auf 100 % Neomycinpositive Patienten.

Die literarisch erwähnten Werte aus der Einführungszeit des Gentamycins (Tab.5e, oberer Teil) sind hierbei ganz bewußt nicht berücksichtigt, da sie aus den in Kap. 4A erwähnten Gründen zu stark variieren (zwischen 0 und 55 %) .

Besonders auffallend sind in dieser Gruppe die Angaben von Angelini et al. (3) 1974. Er fand bei 306 epicutan-getesteten Patienten 50 Neomycin-Allergien. 100 Patienten wurden auch auf Gentamycin 20%ig in Vaseline getestet, doch kein einziger zeigte eine Reaktion.

Ob dieses Ergebnis mit einer sehr geringen Anwendungshäufigkeit oder mit anderen Ursachen zu begründen ist, konnte leider nicht geklärt werden. Es wäre jedoch höchst interessant, falls es sich nicht oder nur wenig bis heute verändert haben sollte.

Die zusätzliche Differenzierung in Gentamycin-positive Patienten mit und ohne Neomycin-Reaktionen wurde nur von zwei weiteren Autoren (9/35) vorgenommen und ist in Tab. 5f zusammengestellt.

Tab. 5f Neomycin-positive Patienten und Gentamycin-positive Patienten, letztere zusätzlich unterteilt in Neomycin-positive und Neomycin-negative

Jahrgang	Autor	Neomycin +	G e n t a m y c i n +				
			zusam.	Neomyc.-	Neomyc.+		% von Gentamycin
					% von Neomycin		
1973	Bandmann	35	7	2	5	14,3	71,4
1977	Förström	222	90	5	85	38,3	94,4
1982	Sonnabend	139	58	12	46	33,1	79,3
Zusammen:		396	155	19	136	34,3	87,7

Nach dieser Unterteilung reduziert sich der wahre gruppenallergische Anteil Gentamycin-positiver Patienten an der Zahl Neomycin-positiver Patienten von den 41,6 % in Tab. 5e auf 34,3 %. Von Gentamycin aus betrachtet entsprechen diese 34,3% den 87,7% , d. h. also umgekehrt, daß zwischen ca. 10% und 20% der Gentamycin-positiven Patienten nicht auf Neomycin reagieren.

Abb. 3 veranschaulicht das Geschriebene als Graphik mit abgerundeten Prozentbeträgen. (siehe nächste Seite)

Von den 6 Möglichkeiten allergischer Reaktionen (7) wie

1. Monovalente Reaktion,
2. Gruppenallergische Reaktion,
3. Kopplungsallergische Reaktion,
4. Pflropfallergische Reaktion,
5. Oligovalente Reaktion,
6. Polyvalente Reaktion

- von denen die erste im Kap. 4C ausgeschlossen worden war -
scheinen mir zur Erklärung der vorliegenden Ergebnisse
folgende Kombinationen am wahrscheinlichsten:

1. 80% - 90% der Gentamycinallergien beruhen auf einer gruppenallergischen Reaktion mit dem struktur-chemisch verwandten Neomycin und die restlichen 10% bis 20% auf einer Kopplungsallergie mit chemisch verschiedenartigen Stoffen wie Lanolinalkohole, Perubalsam, Eucerin anhydr. usw.
2. Da jedoch die Kopplungsallergie wahrscheinlich als eine sich besonders schnell entwickelnde Pflropfallergie betrachtet werden muß, bei der das relativ potentere Kontaktallergen als Schrittmacher für das allein nur selten oder gar nicht präparierende zweite Allergen wirkt, liegt die Überlegung nahe, daß entweder die 10 - 20 % auf einer Pflropfallergie beruhen oder aber, daß der gesamte Gentamycinallergie-Mechanismus auf einer pflropfallergischen Reaktion basiert, die sich in zwei oder mehrere Schrittmacher-Allergen-induzierte Gruppen unterteilt.

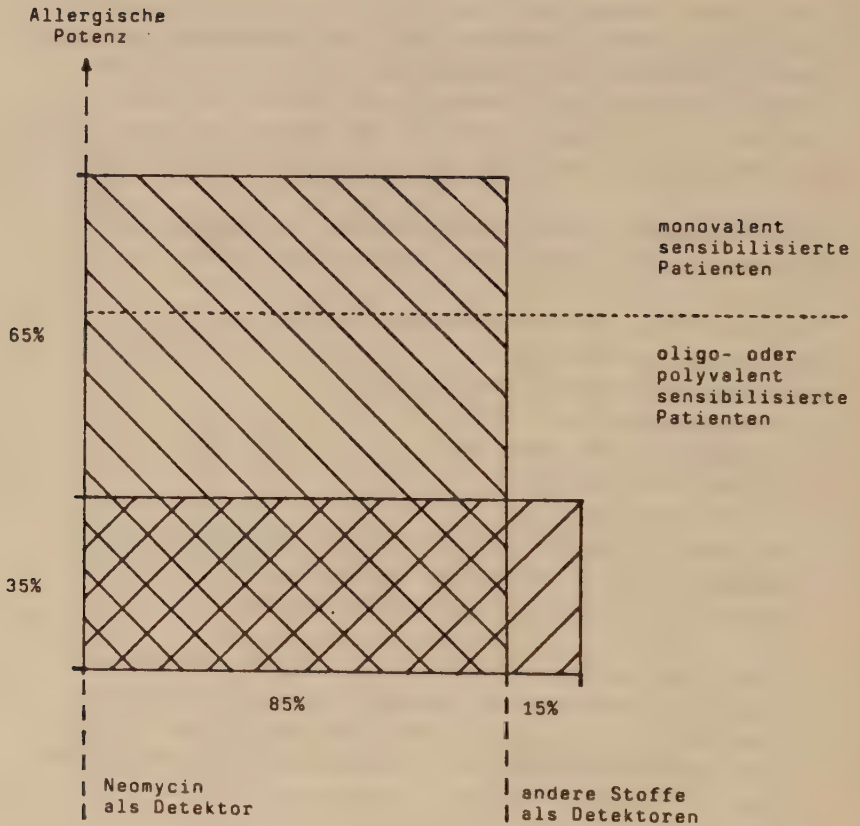


Abb.3: Verhältnis von Gentamycinallergien zu Neomycinallergien entlang der allergischen Potenzachse unter Berücksichtigung der Detektoren und Valenzen mit gerundeten Potenzbeträgen.

 Gentamycin  Neomycin

Genauer gesagt muß man von einer sekundären ~~Pfropf~~allergie als sensibilisierendem Mechanismus sprechen, da sich auf eine bereits bestehende Kontaktallergie eine weitere (Gentamycin-) Kontaktallergie relativ schnell auf~~pfropft~~.

Die im Verhältnis zu der Reaktion des Neomycins und auch der anderen parallelallergischen Stoffe relativ schwach ausfallende Reaktion des Gentamycins und vor allem ihr zum Teil recht spätes Erscheinen - manchmal erst nach 4 Tagen oder sogar noch später - passen sehr gut zu der zweiten Überlegung. (z.B.: D2-/D3+ ?/D4+) Ob dadurch auch das von einigen Autoren (s. o.) berichtete Verschwinden der Gentamycinallergie nach einer gewissen Latenzzeit erklärt werden kann, bleibt vorerst spekulativ.

Die beiden Punkte 1. und 2. schließen sich selbstverständlich nicht gegenseitig aus, sie ergänzen sich vielmehr in dem Sinne, daß sich die sekundäre Gentamycin-~~Pfropf~~allergie besonders häufig und leicht (wegen der struktur-chemischen Verwandtschaft) auf eine Neomycin-Allergie, aber auch auf Allergien mit chemisch verschiedenartigen Stoffen auf~~pfropft~~.

Die Vorstellung des Auf~~pfropf~~ens bei einem kontaktallergisch vorsensibilisierten Individuum wird auch durch die Tatsache bestärkt, daß nicht nur ein weiteres Allergen, sondern in der Regel viele mit Gentamycin gleichzeitig allergische Reaktionen hervorgerufen haben. Bis zu 9 zusätzliche Allergene sind bei den 58 Gentamycin-positiven Patienten registriert worden. Der Durchschnitt dieser parallelallergischen Reaktionen lag bei 4,7 zusätzlichen Allergenen und damit deutlich im Bereich oligo- u. polyvalenter Kontaktallergien.

Bandmann und Dohn (7) 1967 führen dazu aus:

"Die meisten Patienten, bei denen eine solche große Anzahl von Kontaktallergien nachgewiesen werden, haben eine lange Dermatitisanamnese. Sie schließt fast stets eine umfangreiche Medikamentenanamnese ein, so daß die Annahme berechtigt erscheint, die polyvalente Kontaktallergie habe sich über sekundäre ~~Pfropf~~allergien zu der zuletzt aufgefundenen Breite

entwickelt. Sehr viel seltener bildet sich wohl eine bereits von vornherein polyvalente Kontaktallergie aus."

Wegen seiner struktur-chemischen Verwandtschaft gehört Neomycin nicht in diesen Bereich. Seine Dominanz unter den parallel-allergischen Stoffen ist aber klar erkennbar aus Tab.4 hervorgegangen, sowie ebenfalls dadurch, daß von den 8 Patienten, die außer auf Gentamycin nur noch auf ein weiteres Allergen (also bivalent) reagierten, 7 Gentamycin- und Neomycin-positiv waren und nur ein Patient Gentamycin- und Formaldehyd-positive Reaktionen zeigte.

Dieser zuletzt genannte Patient steht an erster Stelle in Tab.5g, in der alle die parallel-allergischen Reaktionen der 12 Gentamycin-positiven Patienten aufgelistet sind, die nicht auf Neomycin reagierten. Die übrigen 11 Patienten dieser Tabelle reagierten auf mindestens 4 bis 9 weitere Allergene.

Tab. 5g

Parallel-allergische Reaktionen bei den 12 Gentamycin-positiven Patienten, die nicht auf Gentamycin reagierten
(Die Nummern beziehen sich auf den ICDRG-Standard, s.Kap.6)

Allergen- Anzahl	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Patient

1	20.								
2	5.	8.	23.	X					
3	3.	5.	20.	23.					
4	5.	11.	Y	Z					
5	5.	12.	18.	19.					
6	3.	6.	11.	15.	18.				
7	5.	8.	18.	23.	26.				
8	5.	17.	18.	23.	X				
9	4.	5.	18.	20.	23.				
10	3.	10.	18.	19.	23.	26.			
11	2.	5.	12.	14.	16.	20.	22.		
12	4.	10.	13.	14.	16.	17.	23.	26.	X

X = Chlorchinaldol

Y = Betaisodone

Z = Handschuh-Pelia-Taft

Die Frage, ob vielleicht ein einziger Stoff für die 12 Gentamycin-positiven aber Neomycin-negativen Patienten als Primärsensibilisator und Schrittmacher verantwortlich zu machen ist, muß verneint werden. Das häufigste Allergen ist Cainemix (Nr.5) und wurde bei 8 Patienten registriert (zus. mit Benzocain (Nr.23)). Es folgen Eucerin anhydr. (Nr.18) bei 6 Patienten und Formaldehyd (Nr.20) bei 4 Patienten. Lanolinalkohole und Perubalsam, die in Tab.4 als zweit- und dritthäufigste Parallel-Allergene nach dem Neomycin in Erscheinung getreten waren, findet man in dieser Gruppe nur noch bei 3 bzw. 2 Patienten. Dem Cainemix, dem Benzocain und dem Eucerin anhydr. muß also in Zukunft im Sinne einer Schrittmacherfunktion für Gentamycinallergien besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Zwei wesentliche Folgerungen muß man aus diesen Ergebnissen ziehen:

1. Patienten mit einer Neomycinallergie reagieren im Epicutan-test mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 35 % auf Gentamycin und Patienten mit einer Gentamycinallergie mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 85 % auf Neomycin. Sie dürfen deshalb im Falle einer Sensibilisierung unter keinen Umständen gegeneinander ausgetauscht werden !
2. Oligo- und polyvalent vorsensibilisierte Patienten tragen ein erhöhtes Risiko auch gegen Gentamycin allergisch zu werden. Deshalb sollte bei ihnen keine Gentamycin- Behandlung durchgeführt werden !

Auf der Suche nach spezifischen Merkmalen der 12 Gentamycin-positiven, aber Neomycin-negativen Patienten entstand Tab.5h, die mit 9 weiteren Differenzierungen Tab.5g ergänzt:

Tab.5h

Aufteilung der
12 Gentamycin-pos. und Neomycin-neg. Patienten
nach 9 Kriterien

1. Geschlecht:	8 weibliche und 4 männliche Patienten				
2. Berufe :	4 x Hausfrau und je 1 x Gastwirtin, Näherin, Ärztin, Rentnerin; Landwirt, Maler, Metzger, Rentner .				
3. Alter :	w: 30, 38, 53, 53, 55, 60, 64 und 73 Jahre; m: 61, 63, 65 und 69 Jahre, im Durchschnitt: 58 Jahre				
4. Diagnosen :	Dermatitis statica mit Ulcus:	1			
	Dermatitis statica ohne Ulc.:	3			
	allerg.Kontaktdermatitis :	7			
	kumul.-tox. Kontaktdermat. :	1			
5. Erstlokalisation :	Unterschenkel :	6			
	Fuß :	3			
	Hand :	2			
	Gesicht :	1			
6. Dauer der Dermatitis:	kürzer als 1 Monat :	3			
	kürzer als 1 Jahr :	3			
	kürzer als 5 Jahre :	3			
	länger als 5 Jahre :	3			
7. Art des Auftretens:	rezidiert < 3 x :	0			
	rezidiert > 3 x :	4			
	andauernd vorhanden:	6			
	unbekannt :	2			
8. Streuungsbefunde :	1 x Fuß --> Hand 1 x Gesicht --> Unterschenkel und Stamm				
9. Ablesungsmuster:	Anzahl	2.Tag	3.Tag	4.Tag	nach Testbeginn
	4 x	-	-	+	
	5 x	-	+		
	2 x	+?	+		
	1 x	+	+		

- Zu 1.: Das Geschlechtsverhältnis der Tab.5h deutet auf ein Überwiegen weiblicher Patienten hin, die zwar auf Gentamycin und andere Stoffe, nicht aber auf Neomycin reagieren. Noch ist jedoch die Fallzahl zu klein, um hier eine generelle Aussage machen zu können.
- Zu 2.: Die Vielzahl der angegebenen Berufe lassen keine spezifische Dominanz erkennen. Wie auch in Kap.4E zu lesen, hebt sich der Hausfrauen-ähnliche Bereich am ehesten von den übrigen Berufen ab.
Alle Berufe lassen einen häufigen Kontakt mit potenten, allergisierenden Stoffen als möglich erscheinen, wobei wohl nur die erkrankte Ärztin direkt mit Gentamycin beruflich in Berührung gekommen sein könnte.
Ihre allergische Kontaktdermatitis beschränkte sich auf die Hand und zeigte epicutane Reaktionen auf: Handschuh-Peliataft, Betaisodona-Salbe, Cainemix und Thiurammix.
Bei dieser Konstellation ist Gentamycin als primär-sensibilisierender Stoff mit en Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auszuschließen.
- Zu 3.: Das Alter der Patienten erstreckt sich von 30 bis 73 Jahren, wobei die Frauen mit einem Mittelwert von 54 Jahren im Durchschnitt jünger sind als die Männer mit einem Mittelwert von 64,5 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten zusammen beträgt 58 Jahre. Es besteht also keine wesentliche Abweichung gegenüber den Ergebnissen der Tab.6a bzw. Kap. 4F.
- Zu 4.: Die allergische Kontaktdermatitis ist die häufigste Diagnose bei den 12 selektierten Patienten. Die 7 Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis, von denen 5 Frauen sind, stellen mehr als die Hälfte der Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis aus Tab.7 . Dagegen spielt die Dermatitis statica, die in Tab.7 bei knapp

70% der Fälle anzutreffen ist, nur eine untergeordnete Rolle. Sie war bei 4 Patienten festgestellt worden und nur einer von ihnen hatte ein Ulcus. Dieser relativ deutliche Unterschied sollte bei weiteren und vergleichenden Untersuchungen Beachtung finden !

- Zu 5.: Nach der Erstlokalisation befragt, gaben 6 Patienten den Unterschenkel und 3 den Fuß an. Es zeigt sich also auch hier, wie in Tab.8a, die Dominanz dieses Körperbereiches als Ort des ersten Kontaktes, der Sensibilisierung und des ersten Erscheinens der typischen pathologischen Hautveränderungen.
- Zu 6.: Alle Patienten verteilen sich gleichmäßig über die vier verschiedenen Zeiträume, während denen die Dermatiden bestanden haben, bevor sie zur Testung kamen.*
- Zu 7.: Die Hälfte der Patienten beklagten eine dauernde Präsenz der Dermatitis, bei einem Drittel war sie mehr als 3 x rezidiert. Dies weist erneut sowohl auf die Bedeutung dieser leidvollen und stark belästigenden Erkrankung hin, wie auch auf die wichtige ärztliche Aufgabe, alle aetiologisch beteiligte Noxen und Detektoren zu ermitteln und ihre Exposition zu vermeiden helfen, nicht zuletzt durch eine umfassende Aufklärung der Patienten und durch bewußte Entfernung potentieller, allergisierender Mittel aus dem weiteren Therapieplan.
- Zu 9.: Die meisten Patienten zeigten auf dem Gentamycinfeld am Rücken eine relativ schwache Testreaktion, die häufig erst am 3., manchmal sogar erst am 4. Tag sichtbar wurde. Dies spricht gegen eine starke allergische Potenz des Gentamycins und für die Hypothese eines Aufpropfmechanismus; im Falle dieser Patienten jedoch auf Allergien, die durch chemisch andersartige Stoffe entstanden waren.
- * Die wahre Erkrankungsdauer muß jedoch eher länger eingeschätzt werden, da z.T. nur der Zeitraum der aktuellen Dermatitis erfaßt wurde.

4E Berufsverteilung der Gentamycin-positiven Patienten

Im Hinblick auf die berufliche Tätigkeit der Patienten ergibt sich ein buntes, wenig differenziertes Bild. Die einzigen beiden Gruppen, die sich von vielen verschiedenen, häufig nur einmal erscheinenden Berufsbezeichnungen abheben, sind die Hausfrauen und Rentner. 11 x wurden Hausfrauen und 6 x Rentner (-innen) registriert. Die Berufsbezeichnung "Rentner" ist insofern problematisch, als man ihr die frühere berufliche Tätigkeit bzw. den früheren (sensibilisierenden) Umgang mit speziellen Stoffen nicht ansehen kann.

Auch von den Patientinnen, die als Beruf Hausfrau angegeben hatten, sind die meisten im sog. Rentenalter gewesen, d. h. auch sie haben möglicherweise früher mit sensibilisierenden Stoffen beruflich zu tun gehabt.

Bezüglich des Gentamycins jedoch, welches erst seit ca. 20 Jahren im Handel ist, ist eine berufliche Sensibilisierung der zum großen Teil 70 - 80- jährigen eher unwahrscheinlich.

Trotz aller vorher erwähnten Einschränkungen kann man doch festhalten, daß ein Großteil besonders der weiblichen Patienten aus dem Hausfrauen-ähnlichen Bereich kommt. Ob hierbei ein häufigerer Kontakt mit aggressiven und/oder sensibilisierenden Reinigungschemikalien, eine erhöhte Salbenfreudigkeit, besondere Konsequenz bei der Durchführung der Lokalbehandlung, eine intensivere Auseinandersetzung mit Erkrankungen oder aber eine geschlechts- oder tätigkeitsbedingt erhöhte venöse Stauung die Ursache darstellt, kann vorerst nur als Möglichkeiten diskutiert werden.

Da alle anderen Berufsbezeichnungen nur einmal, höchstens zweimal auftraten, werden sie im Folgenden unter größeren, übergeordneten Bereichen allgemein zusammengefaßt:

- 21 Patienten aus dem Hausfrauen-ähnlichen Bereich:
Hausfrauen, Rentner, Putzfrau, Näherin,
Wäscherin, Badewärter.
- 8 Patienten aus dem Büro- und Angestellten-Bereich:
Kaufmännische und Büro-Angestellte,
Stenotypistin, Ingenieur, Konstrukteur, Prüfer.
- 6 Patienten aus dem baugewerblichen Bereich:
Maurer, Maler, Tapezierer, Bauschlosser, Telefon-
bauer, Maschinenbauer.
- 5 Patienten aus dem gastronomischen Bereich:
Gastwirt, Kantinegehilfen, Metzger.
- 4 Patienten mit anderen Berufen:
Landwirt, Kaminkehrer, Kraftfahrer, Ärztin
- 14 Patienten, bei denen der Beruf unbekannt blieb.

4F Altersverteilung der Gentamycin-positiven Patienten

Betrachtet man die 58 Gentamycin-positiven Patienten bezüglich ihres Alters, so zeigt sich eine fast Gaus'sche Verteilung mit einem Gipfel in den Altersstufen 60 bis 69 (Tab.6a). 10 männliche und 9 weibliche Patienten, also 19 (= 32,8%) insgesamt gehörten dieser Altersgruppe an. Auch die 13 (= 22,4%) 50 bis 59-jährigen verteilen sich gleichmäßig auf beide Geschlechter. Im Gegensatz dazu setzen sich die 9 (= 15,5%) 70 bis 79-jährigen Patienten aus 8 weiblichen und nur einem männlichen zusammen. Und die 7 Patienten der letzten beiden Altersstufen werden ausschließlich von weiblichen Personen repräsentiert.

Mit anderen Worten war von den männlichen Gentamycin-positiven Patienten nur einer über 70 Jahre alt, während 15 Patientinnen registriert worden waren, die dieses Alter überschritten hatten.

Bis zum 50. Lebensjahr wurden nur ganz vereinzelt Gentamycin-Allergien beobachtet, die aber zu den älteren Jahrgängen hin schon eine leicht ansteigende Tendenz zeigten.

Vergleicht man die Altersverteilung der Gentamycin-positiven Patienten (Tab.6a) mit der der auf Neomycin-positiven Patienten (Tab.6b) in einem Zeitraum von jeweils 6 Jahren, so fällt auch hier eine große Parallelität auf:

Langsames Ansteigen der Fallzahl bis zur Altersstufe der 60 bis 69-jährigen (ca. 28%), dann wieder Abfall, der sich bei den Patientinnen bedeutend langsamer vollzieht. D. h., in der Altersgruppe über 70 Jahre dominieren auch hier die Frauen.

Allerdings muß man dieses hohe Maß an Parallelität zum größeren Teil der Tatsache zuschreiben, daß mit höherem Alter die Bereitschaft, sensibel zu reagieren, generell steigt.

4G Diagnosenverteilung der Gentamycin-positiven Patienten

Die bei den 58 Patienten erhobenen Diagnosen sind in Tab.7 auf einen Blick zu sehen. Mit 56,9% (= 33 Patienten) rangiert die Dermatitis statica mit Ulcus unverkennbar an erster Stelle. Hierbei ist besonders bemerkenswert, daß der größte Teil dieses hohen Prozentsatzes durch Frauen zustande kommt, nämlich mit 24 Patientinnen (= 72,4%). Die Dermatitis statica ohne Ulcus ist nur bei 7 Patienten beobachtet worden, bei 3 männlichen und 4 weiblichen. Auf eine Dermatitis statica ohne Ulcus kommen also rund 5 Stauungsdermatitiden mit Ulcus. Dies hebt die Bedeutung des Ulcus bei der Sensibilisierung als wichtigen Co-Faktor hervor. Daß das Ulcus aber nur in Kombination mit einer Stauungsdermatitis eine wichtige Rolle im allergischen Geschehen spielt, verdeutlicht der einzige Gentamycin-positive Patient, der zwar ein Ulcus, aber keine Dermatitis aufwies.

An zweiter Stelle der Rangliste steht mit 13 Patienten (= 22,4%) die allergische Kontaktdermatitis, deren Geschlechtsverhältnis mit 7 : 6 ausgeglichen ist.

Bei den restlichen 5 Patienten war 2 x eine Dermatitis atopica und je 1 x eine nicht klassifizierte Dermatitis, eine kumulativ-toxische Dermatitis und, wie oben schon erwähnt, das Ulcus ohne Dermatitis diagnostiziert worden. Diese Diagnosen haben folglich keinen wesentlichen Anteil an der Sensibilisierungsrate. Die Dermatitis statica mit und ohne Ulcus und die allergische Kontaktdermatitis dagegen fand sich bei 91,4% der Gentamycin-positiven Patienten.

Ein sehr ähnliches Bild zeigte sich bei der Diagnosenverteilung der Neomycinfälle von 1968 bis 1973 (siehe oben): Rund 59% litten unter einer Dermatitis statica - auch hier in erster Linie Frauen - und 26% an einer allergischen Kontaktdermatitis, zusammen sind dies 85% des Neomycinpatientengutes. (16)

Diese Ergebnisse bestätigen die bereits in der Literatur vielfach beschriebene, große Bedeutung der Stauungsdermatitis und die besondere Rolle des Ulcus für die Entstehung allergischer Reaktionen: Bonnevie (1939), Norholm-Pederson und Sylvest (1952), Bandmann und Reichenberger (1957), Reichenberger (1965), Cronin (1966), Kligman (1966), Kleine-Natrop und Richter (1969), Hjorth (1970), Rudzki und Kleniewska (1971), Breit (1972), Hartung und Rudolf (1972), Maucher und Pfaff (1972), Bandmann und Fregert (1973), Swoboda und Ludvan (1973), Rudzki und Baranowska (1974), Angelini (1974), Eberhartinger und Schmiedl (1975), Braun (1975), Breit (1977) u. a. .

Maucher und Pfaff z. B. folgerten, nachdem sie bei 148 Patienten mit Ulcus cruris in 90,5% der Fälle eine epicutane, meist polyvalente Allergisierung gefunden hatten: "Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, das bereits über Jahre mit häufig wechselnden differenten Medikamenten behandelte Kollektiv der Ulcus-Patienten prinzipiell einer Epicutan-Testung zu unterziehen. Neomycin, Anaesthesin, Perubalsam und Sulfonamide sollten in der externen Therapie nicht mehr verwendet werden."

Auch Bandmann (7) und später Breit (21) empfehlen bei Patienten mit Geschwüren des Unterschenkels durch eine Epicutan-Testung das vorliegende Allergenspektrum zu bestimmen.

Besonders Kligmans (48) experimentelle Untersuchungen über die Faktoren, die eine allergische Kontaktdermatitis verursachen, lassen die Stauungsdermatitis und besonders das Unterschenkelgeschwür als ideale Voraussetzung für den Erwerb einer medikamentösen Kontaktallergie erscheinen.

Auf den Geschlechtsunterschied weisen u. a. auch Swoboda und Ludvan (87) 1973 hin: Frauen überwogen deutlich in der Gruppe der kontaktallergischen Probanden mit chronisch-venöser Insuffizienz (79,3%) und auch in der Gruppe der Probanden mit vieljähriger Dermatitisbestandsdauer (88,5%).

Verteilung der Erstlokalisation bei
Gentamycin-positiven Patienten

Die Frage nach dem Ort des ersten Auftretens der pathologischen Erscheinungen und nach der Häufigkeit bei den 58 Gentamycin-positiven Patienten beantwortet Tab.8a.

Bei 67,2% (= 39 Patienten) war es der Unterschenkel, der sich durch diesen hohen Prozentsatz klar von allen übrigen Lokalisationen unterscheidet und der sinngemäß mit den Ergebnissen der Dermatitis statica (Tab.7) korreliert.

Das Männer : Frauen - Verhältnis ist jedoch mit 14 : 25 = (36% : 64%) nicht ganz so stark polarisiert, wie es bei der Stauungsdermatitis mit Ulcus der Fall war.

Auch bei den Neomycin-positiven Patienten war der Unterschenkel der häufigste Ort der Erstmanifestation mit 61,2%; das geschlechtsspezifische Verhältnis ist mit 42% Männern : 58% Frauen etwas mehr nivelliert (Tab.8b).

Bezieht man aus pathogenetischen Gründen die 5 Patienten, bei denen die Erkrankung zuerst am Fuß auftrat, mit in diese Gruppe ein, so erhält man knapp 76% der Erstlokalisationen im Unterschenkel-Fuß-Bereich.

Der Arm-Hand-Bereich folgt mit nur 12% an zweiter Stelle und setzt sich aus 5 "Hand"- und 2 "Arm"-Patienten zusammen.

3 Patienten (= 5,2%) hatten die ersten Veränderungen im Gesicht. Ähnliche, nur wenig erhöhte Prozentzahlen finden sich bei Neomycin in Tab.8b, nämlich 13,9% bzw. 8,1%.

Bei allen "Hand-, Arm- und Gesicht" - Patienten lag eine allergische Kontaktdermatitis vor. Während jedoch die Hand- und Arm-dermatitiden hauptsächlich bei Männern beobachtet wurden, trat die Gesichtsdermatitis nur bei Frauen auf (gentamycin-haltige Augentropfen).

Diese Ergebnisse zeigen ebenfalls eine auffällige Parallelität zu den Resultaten bei Neomycinallergie-Untersuchungen (16).

Eine besondere Komplikation im Verlauf einer Gentamycin-Kontaktallergie stellt die Streuung der Erkrankung vom Ort der Erstlokalisation auf andere Teile des Körpers bzw. eine gesamte Generalisation dar. Die verschiedenen Streuungsbefunde und -Richtungen sind in Tab.9a zu sehen.

Bei 32,8% der Gentamycin-positiven Patienten kam es zu einer Streuung, bei 5,2% sogar zu einer Generalisation; d. h. zusammen genommen zeigten 38% (= 22 Patienten) diese Form der Krankheitsverschlimmerung. 8 der Patienten waren Männer, 14 waren Frauen.

Vergleicht man diese Zahlen mit den Neomycin-Ergebnissen aus Tab.9b - Streuung 18,1%, Generalisation 3,9% und zusammen also 22% -, so wird der enorme Unterschied deutlich. Er scheint die bisher beschriebene, relativ hohe Parallelität zwischen den Gentamycin- und Neomycinbefunden zu unterbrechen. Betrachtet man jedoch die Gentamycin-Allergie als Propfallergie, die nur bei einem in gewisser Weise (bis zu einem gewissen Grad) vorsensibilisierten Patienten in Erscheinung tritt, dann ist es durchaus denkbar, daß dieser höher sensibilisierte Patient die Schwelle zur Streuung und Generalisation eher erreicht und überschreitet. Bei ihm sind (im gesamten Körper) die Suppressorzellen dermaßen unterdrückt, verringert oder geschädigt, daß das Suppressor-/Effektor-Zellen-Gleichgewicht zugunsten der Effektorzellen verschoben ist - um noch einmal das Bild von Schulz (85) 1979 zu gebrauchen (siehe Kap.4G).

Die Chronizität der Dermatitis (Kap.4K) sowie ihre Streuung können nach Turk (88) 1973 auch erklärt werden als eine gemischte zelluläre und humorale Reaktion auf liegengebliebene Antigene im Überschuß, welche in der Haut zur Lymphozytenstimulierung, Bildung von Plasmazellen, dann Antikörper, evtl. Immunkomplexen mit chronischer Entzündung und Streuung führen.

4K

Unterschiede der Erkrankungsdauer Gentamycin-pos.
Patienten sowie die Art des Auftretens

In Tab.10 ist die Erkrankungsdauer der 58 Gentamycin-positiven Patienten dargestellt, wie sie sich aus der Anamnese am Tag der Testung ergab. 6 von ihnen waren erst seit kurzem (< 1 Monat) erkrankt, 10 wurden innerhalb eines Jahres seit Erkrankungsbeginn erfaßt und 12 innerhalb von 5 Jahren. Die Mehrzahl jedoch, nämlich 25 Patienten (= 43,1%), gaben eine lange Erkrankungsdauer von über 5 Jahren an. In allen Fällen überwog das weibliche Patientengut deutlich.

Auch diese Fakten weisen darauf hin, daß der Gentamycin-Allergie meistens eine lange Erkrankungsanamnese und damit eine langdauernde Irritation der Hautstrukturen und ihrer Funktionen vorausging. Sie bestätigen darüber hinaus zahlreiche Hinweise in der Literatur (u. a. (55/87) und Swoboda und Ludvan, Kap.46)

Rund 40% (= 23 Patienten) hatten berichtet, daß die Erkrankung mehr als 3 x (= häufig rezidiv.) aufgetreten sei, wobei das Männer : Frauen - Verhältnis 9 : 14 betrug (Tab.11).

Bei 11 Patienten (= 19%) war die Erkrankung seit ihrem Beginn nicht mehr verschwunden. Nur 5 Patienten gaben an, daß die Erkrankung selten rezidiv gewesen wäre (weniger als 3 x).

Man sieht an diesen Zahlen, wie schwierig es ist, die krankheitsverursachende(n) Noxe(n) von dem Patienten fern zu halten, die in der Regel auch noch polyvalent sensibilisiert sind. Daß die meisten Patienten nicht andauernd, sondern "nur" häufig rezidivierend erkranken, zeigt neben der Schwierigkeit die große Chance und das dringende Gebot, jede bekannte Noxe oder Allergen und auch alle potentiellen Propfallergene aus dem Therapieprogramm und der Umwelt des Patienten zu verbannen.

Besondere Hoffnung darf man in diesem Zusammenhang auf die Tatsache gründen, daß einige Gentamycin-positive Patienten beobachtet worden sind, die nach einer Latenz von mehreren Monaten

keine positive Gentamycin-Reaktion im Epicutan-Test mehr aufwiesen. (u. a. Braun und Schütz (19) 1966)

Es bleibt späteren Langzeituntersuchungen vorbehalten, die interessanten Fragen zu klären, inwieweit sich das epicutan getestete Allergenmuster verändert und warum oder ob sich die Suppressorzellen (Schulz (85) 1979, Kap. 4G) nach einer gewissen Latenz wieder erholt haben, um den immunologischen Kampf zu ihren Gunsten zu entscheiden.

5. Zusammenfassung

Von 1976 bis 1981 (6 Jahre) wurden in der Dermatologischen und Allergologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing 2 528 Dermatitis-Patienten epicutan getestet (ICDRG-Standard und ein das Gentamycin enthaltender Ergänzungstest). Davon zeigten 1 220 (48,3%) auf mindestens eine der Proben eine positive Reaktion, 40% Männer und 60% Frauen.

58 Patienten reagierten positiv auf das Antibiotikum Gentamycin, also 4,8% der überhaupt positiv reagierenden Patienten und damit prozentual mehr, als in den vergleichbaren Ergebnissen der Literatur (0 - 4,3%). Auf das Antibiotikum Neomycin zeigten 139 Patienten (11,4%) allergische Erscheinungen, d. h. bei dieser Gruppe besteht kein wesentlicher Unterschied zur Literatur. Auf die Problematik des Vergleichs mit den Ergebnissen anderer Autoren wurde im Speziellen eingegangen.

Eine echte, geschlechtsspezifische Dominanz war weder bei Gentamycin noch bei Neomycin festzustellen. Dagegen fiel die große Variationsbreite zwischen den einzelnen Jahren auf, die dazu eine hochgradige Parallelität zwischen dem 6-Jahresprofil von Gentamycin und dem von Neomycin erkennen ließ.

Bei den Untersuchungen der parallelallergischen Reaktionen der 58 Gentamycin-positiven Patienten ergaben sich folgende Tatsachen:

- Gentamycin ist nicht in der Lage eine primäre, monovalente Sensibilisierung hervorzurufen; kein Patient reagierte nur auf Gentamycin allein.
- Der Durchschnitt der parallelallergischen Reaktionen lag bei 4,7 zusätzlichen Allergenen und damit deutlich im Bereich polyvalenter Kontaktallergien.

- 46 Patienten reagierten gleichzeitig auch auf Neomycin, das damit (79,3%) eindeutig an erster Stelle der Parallelallergene vor den Lanolinalkoholen (37,9%), Perubalsam und Eucerin anhydr. (beide 36,2%), sowie Cainemix (29,3%) u. a. lag.
- Zählt man die differenzierten Angaben von Bandmann (1973) und Förström (1977) noch dazu, so reagieren 87,7% der Gentamycin-positiven Patienten auch auf Neomycin.
- 12 Gentamycin-positive Patienten zeigten jedoch keinerlei Reaktionen auf Neomycin (= 20,7%).
- Von den 139 Neomycin-positiven Patienten aus betrachtet, ergeben die 46 Gentamycin- und Neomycin-positiven Patienten 33,1%, das sind rund ein Drittel dieser Gruppe.
- Bezieht man beide Gentamycin-Gruppen (46 + 12 = 58) zusammen auf die Zahl Neomycin-positiver Patienten - wie es in der Literatur häufig der Fall ist - , so erhält man 41,7%. Dieses Gentamycin : Neomycin - Verhältnis von 1 : 2,4 entspricht ziemlich genau dem Durchschnittsverhältnis der in der Literatur angegebenen Fallzahlen.
- Die Testreaktionen auf Gentamycin waren in der Regel schwächer und traten z. T. später auf als die der parallelallergischen Stoffe.

Zur Erklärung der vorliegenden Ergebnisse sind folgende Kombinationen am wahrscheinlichsten:

- 1.) 80-90% der Gentamycinallergien beruhen auf einer gruppenallergischen Reaktion mit dem struktur-chemisch verwandten Neomycin und die restlichen 10-20% auf einer Kopplungsallergie gegen chemisch verschiedenartige Stoffe.
- 2.) Diese 10-20% beruhen auf einer sekundären Pflöpfallergie oder aber der gesamte Gentamycinallergie-Mechanismus basiert auf einer sekundären pflöpfallergischen Reaktion, die sich in zwei oder mehrere Schrittmacher-Allergien induzierte Gruppen unterteilt. Wegen der struktur-chemischen Verwandtschaft pflöpft sich die sekundäre Gentamycinallergie besonders häufig und leicht auf eine Neomycinallergie.

Bezüglich einzelner Parameter ergibt sich folgendes Bild:

Von den vielen verschiedenen, häufig nur einmal auftretenden Berufen heben sich nur die Hausfrauen und die (in erster Linie weiblichen) Rentner ab.

Bis zum 50. Lebensjahr wurden nur ganz vereinzelt Gentamycin-Allergien beobachtet. Patienten zwischen 60 und 69 Jahren bildeten die größte Gruppe (32,8%) bei gleichmäßiger Verteilung der Geschlechter. Dagegen war nur einer der über 70 Jahre alten Patienten ein Mann, während 15 Patientinnen dieses Alter überschritten hatten.

Mit 69% rangiert die Dermatitis statica an erster Stelle auf der Diagnosenliste. Auf eine Dermatitis statica ohne Ulcus kamen rund 5 Stauungsdermatitiden mit Ulcus. Dies hebt die Bedeutung des Ulcus bei der Sensibilisierung als wichtigen Co-Faktor hervor. Es ist weiterhin bemerkenswert, daß die Dermatitis statica mit Ulcus zu 72,7% bei Frauen auftrat.

13 Patienten litten unter einer allergischen Kontaktdermatitis (22,4%). 7 von ihnen gehörten der Gruppe an, die nicht auf Neomycin reagierten.

Der Ort des ersten Auftretens war bei 67,2% der Unterschenkel. Dieser Prozentsatz steigt auf 76%, wenn man den Unterschenkel-Fußbereich zusammen betrachtet.

Bei allen "Hand-, Arm- und Gesichts"-Patienten lag eine allergische Kontaktdermatitis vor. Während jedoch die Hand- und Arm-Dermatitiden (12%) hauptsächlich bei Männern registriert wurden, trat die Gesichtsdermatitis nur bei Frauen auf.

Bei 32,8% kam es zu einer Streuung, bei 5,2% sogar zu einer Generalisation. Zusammengenommen zeigten also 38% eine derartige Zunahme der Symptomatik. Bei Neomycin waren es nur 22%. Dieser deutliche Unterschied bei der ansonsten hohen Parallelität zwischen den Gentamycin- und Neomycinbefunden weist darauf hin, daß der höhergradig vorsensibilisierte Gentamycinpatient die Schwelle zur Streuung und Generalisation eher erreicht und überschreitet.

Eine lange Erkrankungsdauer von über 5 Jahren gaben 43,1% und hierunter vor allem Patientinnen an. Diese lange Dermatitisanamnese schloß in der Regel eine umfangreiche Medikamentenanamnese mit ein.

Bei den meisten Patienten war die Erkrankung mehr als 3 x rezidivierend.

Immunpathologisch lassen sich die Resultate gut (bis auf den Geschlechterunterschied) als gestörte Balance zwischen immunologischen Effektor- und Suppressorzellen erklären.

Drei wesentliche Folgerungen muß man aus diesen Ergebnissen ziehen:

- 1.) Patienten mit einer Neomycinallergie reagieren im Epicutan-test mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 35% auch auf Gentamycin und Patienten mit einer Gentamycinallergie mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 85% auf Neomycin. Sie dürfen deshalb im Falle einer Sensibilisierung unter keinen Umständen gegeneinander ausgetauscht werden !
(Bei systemischer Anwendung droht sogar die Gefahr des anaphylaktischen Schocktodes !)
- 2.) Oligo- und polyvalent vorsensibilisierte Patienten tragen ein erhöhtes Risiko auch gegen Gentamycin allergisch zu werden. Deshalb sollte bei ihnen keine Gentamycin-Behandlung durchgeführt werden !
- 3.) Vor jeder Gentamycin-Behandlung müssen folgende weitere Risikofaktoren einer Gentamycin-Sensibilisierung berücksichtigt werden:
 - Die Stauungsdermatitis im Unterschenkel-Fuß-Bereich
 - besonders beim weiblichen Geschlecht,
 - besonders jene mit einem Ulcus,
 - eine lange Erkrankungsdauer und ein
 - Alter über 50 Jahre.

Im allgemeinen sprechen diese Risikofaktoren gegen eine topische Anwendung von Gentamycin ! Sollte in speziellen Fällen eine lokale Gentamycin-Behandlung trotzdem sinnvoll erscheinen, so muß ihr eine Epicutantestung vorausgehen.

6. Anlage: TEST - FORMBLÄTTER

Patient:

Name _____ Vorname _____ Geb.-Datum _____

Kostenträger (Nur bei Patienten, bei denen kein ärztliches Honorar gefordert wird, oder bei ambulanten Gutsichten)

Einsender: Stationen: ☐ IX/1b ☐ IX/1a ☐ IX/1b	Station _____ ☐ Allgemein ☐ Privat ☐ _____	DKG-NT x 67 ☐ 124
Ambulanz: ☐ Konsil - Schwabing ☐ Konsil - Harlaching ☐ Konsil - Neuperlach		

Untersuchender Arzt: _____ Datum: _____ Testbuch-Nr. _____

Anamnese:

Dermatitis seit ☐ < 1 Monat ☐ < 1 Jahr ☐ < 5 Jahre ☐ > 5 Jahre ☐ andauernd ☐ rezidivierend häufig (> 3x) ☐ rezidivierend selten (< 3x)	Erstlokalisation ☐ Hand ☐ Unterschenkel ☐ Fuß ☐ Beugen ☐ Stamm ☐ Gesicht ☐ Andere ☐ Generalisiert	Beruf ☐ Beruflich bedingt ☐ Berufswechsel erfolgt Bereits bekannte Allergene _____ _____ _____
--	---	---

Befund:

Lokalisation vor Testung ☐ Hand ☐ Unterschenkel ☐ Fuß ☐ Beugen ☐ Stamm ☐ Gesicht ☐ Andere ☐ Generalisiert	☐ Keine Streuung Streuung auf ☐ Hand ☐ Unterschenkel ☐ Fuß ☐ Beugen ☐ Stamm ☐ Gesicht ☐ Andere ☐ Generalisation	☐ Unbehandelt ☐ behandelt, nicht gebessert ☐ Jetzt gebessert ☐ Jetzt abgeheilt
---	---	---

Klinische Diagnose:

☐ Toxische Kontaktdermatitis ☐ Kumulativ-toxische Kontaktdermatitis ☐ Allergische Kontaktdermatitis ☐ Dermatitis statica ☐ mit Ulcus ☐ Dermatitis atopica ☐ Dermatitis seborrhoica ☐ Numuläres Ekzem ☐ Nicht klassifizierbare Dermatitis ☐ Keine Dermatitis	Weitere Diagnosen _____ Allergische Pathogenese wahrscheinlich: ☐ ja, sekundär ☐ ja, primär ☐ nein Verdacht auf folgende Allergene _____ _____ _____
---	---

Testanweisung:

☐ ICDRG-Standard und Schwabinger-Ergänzung Blocktestung _____ _____ _____ _____	Einzeltestung _____ _____ _____ _____
---	---

Patient:

Allergie I
Epikutantestung

- 79 -

Name	Vorname		Geb.-Datum			
Testung:						
Durchgeführt durch:		Untersuchungstag		Testbuch-Nr.		
ICDRG-Standard und Schwabinger-Ergänzung						
Testsubstanz	%		Ablesung			Relevanz
			D 2	D 3	D	
1. Neomycinsulfat	20	a				
2. Kaliumdichromat	0,5	a				
3. Lanolinalkohole	30	a				
4. Mercaptomix *	2	a				
5. Cainemix **	8	a				
6. Nickelsulfat	5	a				
7. Epoxidharze	1	a				
8. Violaform	5	a				
9. Kobaltchlorid	1	a				
10. Perubalsam	25	a				
11. Thiurammix ***	1	a				
12. p-Phenylendiamin	1	a				
13. Parabene ****	15	a				
14. Naphthylmix *****	1	a				
15. Kolophonium	20	a				
16. PPD-Mix *****	0,6	a				
17. Mafenid	10	b				
18. Eucerin anhydr.	100	c				
19. Öl terpenini	10	b				
20. Formaldehyd	2	a				
21. Gentamycinsulfat	20	c				
22. Sublimat	0,1	b				
23. Benzocain	5	a				
24. Zimtaldehyd	2	a				
25. Aethylendiamin	1	a				
26. Lanette N	100	c				

Zeichenerklärungen:

7IR = fraglich toxische Reaktion

IR = toxische Reaktion

?+ = fraglich allergische Reaktion

+ = allergische Reaktion: schwach

++ = allergische Reaktion: stark

+++ = allergische Reaktion: sehr stark

NT = nicht getestet

D 2 = Ablesung 2 Tage nach Expositions-

beginn bei 2-tägiger Expositionszeit

D 3 = Ablesung 3 Tage nach Expositionsbeg.

Testvehikel = Vaseline

Ausnahme 19 in Öl olivum.

20 in Wasser

* Mercaptomix =

Mercaptothiothiazol 0,5 %

N-Cyclohexylbenzothiazylsulfonamid 0,5 %

Morpholinylmercaptobenzothiazol 0,5 %

Dibenzothiazylsulfid 0,5 %

** Cainemix =

Procainchlorid 1 %

Percainchlorid 1 %

Amethocainchlorid 1 %

Benzocain 5 %

*** Thiurammix =

Tetramethylthiuramdisulfid 0,25 %

Tetramethylthiurammonosulfid 0,25 %

Tetraäthylthiuramdisulfid 0,25 %

Dipentamethylthiuramdisulfid 0,25 %

**** Parabene =

Methyl-p-oxybenzoesäure 3 %

Äthyl-p-oxybenzoesäure 3 %

Butyl-p-oxybenzoesäure 3 %

Propyl-p-oxybenzoesäure 3 %

Benzyl-p-oxybenzoesäure 3 %

***** Naphthylmix =

Phenyl-8-naphthylamin 0,5 %

Di-8-naphthyl-p-phenylendiamin 0,5 %

***** PPD-Mix =

Phenylcyclohexyl-p-phenylendiamin 0,25 %

Isopropylaminodiphenylamin 0,1 %

Diphenyl-p-phenylendiamin 0,5 %

Hersteller der Testalben

a = Triolab laboratory for dermatological

tests

Karen Trolle-Lassen, M. Pharm.

1 Hynrup alle

DK 2900 Hellerup (Denmark)

b = Dr. Friedrich Sasse (Zweignieder-

lassung der Goedecke AG in Berlin)

D 78 Freiburg i. Br. (BRD)

Postfach 1423

c = Apotheke des Städtischen Kranken-

hauses München-Schwabing

D 8 München 40 (BRD)

Kölner Platz 1

d = Allergopharma GmbH

D 2057 Reinbeck (BRD)

Bahnhofstraße 4

e = Hollister-Slier Laboratories

Box 3145 Term. Annex

Spokane, Washington, 94577 (USA)

Name _____

Vorname

Geb.-Datum

Testbuch-Nr.

Ableitung

Testsubstanz

1/2

D 2

D 3

D. _____

Relevanz

Auswertung:

Diagnose durch Testung: ☐ bestätigt
☐ geändert

☐ Testreaktionen sind für das vorliegende Krankheitsbild relevant

☐ Testreaktionen sind nur anamnestisch verwertbar

☐ Testreaktionen sind nicht erklärbar (latente Kontaktallergie)

Diagnose nach Testung

- ☐ Toxische Kontaktdermatitis
- ☐ Kumulativ-toxische Kontaktdermatitis
- ☐ Allergische Kontaktdermatitis
- ☐ Dermatitis statica ☐ mit Ulcus
- ☐ Dermatitis atopica
- ☐ Dermatitis seborrhoica
- ☐ Numuläres Ekzem
- ☐ Nicht klassifizierbare Dermatitis

Allergie-Paß Nr.

ausgestellt durch:

erläutert durch:

Berufsanzeige erstellt am

durch:

Bemerkungen:

Datum:

Dr. med.

7. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Agathos M (1979) 108.Tagung der Südwestdeutschen Dermatologen-Vereinigung in München. Hautarzt 30:609-10
2. Agathos M (1980) Anaphylactic reaction to framycetin (neomycin B) and lignocaine.Contact Dermatitis 2:236-37
3. Angelini G, et al (1975) Contact dermatitis in patients with leg ulcer. Contact Dermatitis 1:81-87
4. Antibiotika-Fibel (1975) Walter AM, Heilmeyer L (Begr), Otten H, Plempel M, Siegenthaler W (Hrsg) Aminoglycosid-Antibiotika. 4.Aufl Thieme, Stuttgart 362-449
5. Aßmann D, Gläser U (1974) Nebenwirkungen moderner Antibiotikatherapie. Z Ärztl Fortbild 68, 9:426-31
6. Bandmann H-J (1964) Praktische Anatomie und Hauttopographie. Arch klin exp Derm 219:24-53
7. Bandmann H-J, Dohn W (1967) Die Epicutantestung. Bergmann, München
8. Bandmann H-J (1970) Zusammensetzung und Wirkung corticosteroidhaltiger Externa. Fortsch Derm 6:33-50
9. Bandmann H-J, Mutzek E (1973) Contact allergy to Gentamycin sulfate. Contact Dermatitis Newsletters 13:371
10. Bandmann H-J, Agathos M (1981) Topography of Contact Dermatitis and Patch Testing. In: Ring J, Burg G (Hrsg) New Trends in Allergy. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 200-7
11. Bandmann H-J, Agathos M (1981) Indikation und Relevanz der Epicutantestung. Akt Derm 7:158-62
12. Bandmann H-J, Agathos M (1981) New results and some remarks to the "angry back syndrome". Contact Dermatitis 7:23-26
13. Bandmann H-J, et al (1972) Dermatitis from applied medicaments. Arch Derm 106:335-37
14. Bandmann H-J, Fregert S (1982) Epicutantestung. Springer, Berlin Heidelberg New York
15. Barber M, Waterworth PM (1966) Activity of gentamycin against Pseudomonas and hospital Staphylococci. Brit Med J 5481:203-5

16. Barthel Ch (1979) Zur Kontaktallergie gegen Neomycin, Lanolin und P-Hydroxybenzoesäure. Inaugural-Diss, München
17. Benveniste R, Davies J (1971) Enzymatic acetylation of aminoglycoside antibiotics by *Escherichia coli* carrying an R factor. *Biochemistry* 10:1787-96
18. Black J, et al (1964) Pharmacology of gentamycin, a new broad-spectrum antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 3:138-47
19. Braun W, Schütz R (1969) Beitrag zur Gentamycin-Allergie. *Hautarzt* 20:108-12
20. Braun W (1975) Lokalisation von allergischen Kontaktekzemen als Hinweis auf die auslösende Noxe. *Hautarzt* 26:102-5
21. Breit R (1972) Medikamentöse Kontaktallergie bei Ekzem und Geschwür des Unterschenkels. *MMW* 114:22-27
22. Breit R (1977) Allergen change in stasis dermatitis. *Contact Dermatitis* 3:309-11
23. Bulger RJ, et al (1963) Laboratory and clinical studies of gentamycin, a new broad-spectrum antibiotic. *Ann Intern Med* 59:593-604
24. Cambria A, et al (1972) Enzymatic inactivation of gentamycin by extracts from antibiotic resistant *Proteus morganii* strains. *Ital J Biochem* 21:82-92
25. Carruthers JA, Cronin E (1976) Incidence of neomycin and framycetin sensitivity. *Contact Dermatitis* 2:269-70
26. Christol D, et al (1971) Evolution de la résistance à la gentamicine. *Presse Med* 79:467-70
27. Coombs RRA, Gell PGH (1968) Clinical aspects of immunology. Eds. Gell and Coombs, Oxford. Scientific
28. Davis SD, Jannetta A (1972) Influence of serum and calcium on the bactericidal activity of gentamycin and carbenicillin on *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Microbiol* 23:775-79
29. Denis F, et al (1970) Influence du chlorure de sodium sur l'activité antibactérienne de la gentamicine. *C R Soc Biol (Paris)* 164:2093-95
30. Eberhartinger Chr, Schmiedl A (1975) Kontaktallergie bei Ekzemen am Unterschenkel. *Wiener Med Wschr* 25:391-94
31. Epstein E (1980) Contact dermatitis to neomycin with false negative patch test. *Contact Dermatitis* 2:219-20

32. Epstein S, Wenzel FJ (1962) Cross-sensitivity to various "mycins". Arch Derm 86:183-92
33. Epstein S, Wenzel FJ (1963) Sensitivity to neomycin and bacitracin, cross-sensitization or coincidence? Acta Derm-Ven 43:1-9
34. Finland M (1969) Gentamycin antibacterial activity, clinical pharmacology and clinical applications. Med Times 97:161-74
35. Förström L, Pirilä V (1977) Cross-sensitivity within the neomycin group of antibiotics. Contact Dermatitis 4:312
36. Garrod LP, Waterworth PM (1969) Effect of medium composition on the apparent sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to gentamycin. J Clin Path 22:534-38
37. Hahn RE, et al (1969) J Inf Dis 119:364, zit nach 4.
38. Hall FJ (1977) Anaphylaxis after Gentamycin. Lancet 2 (8035) 455/27
39. Hammershoy R (1980) Ergebnisse von Standardtests in Dänemark 1973-1977. Contact Dermatitis 6:263-69
40. Hegyi E (1979) Entwicklungstendenzen der Kontaktallergie. Allergie und Immunologie 25:104-15
41. Hepding L, et al (1966) Arzneimittelforschung 16:1-7
42. Hopkin DA (1978) Anaphylaxis and Tetracycline. Anaesthesia 33:376-77
43. Hough CE, et al (1966) Clin Med 73:55, zit nach 4.
44. Jackson GG (1967) Current therapeutics. 234 Gentamycin. Practitioner 198:855-66
45. Karney W, et al (1973) Comparison of five aminocyclitol antibiotics in vitro against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas*. Antimicrob Agents Chemother 3:338-42
46. Kirby WMM, et al (1969) Gentamycin: in vitro studies. J Infect Dis 119:361-63
47. Klein JO, et al (1964) Gentamycin activity in vitro and observation in 26 patients. Amer J Sci 248:528-31
48. Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay. J Invest Derm 47:369-409
49. Kobayashi F (1971) Enzymatic inactivation of gentamycin C components by cell-free extract from *Klebsiella pneumoniae*. J Antibiot (Tokyo) 24:719-21

50. Kofler K (1970) Untersuchung zur In-vitro-Sensibilität von Erregern chronischer Harnwegsinfektionen gegen Gentamycin. Med Welt 29:1328-30
51. Kropp R, et al (1966) Über Einwirkungen von Kanamycin auf Nierenfunktionen. Prax Pneumol 20:350-54
52. Kuschinsky G (1976) Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 7. Aufl Thieme, Stuttgart, S 289
53. Lämmer D (1979) Wandlung im Spektrum der Kontaktallergene. Z Hautkr 54:571-79
54. Lipton JH (1966) Gentamycin in gram-negative infections of the urinary tract. Antimicrob Agents Chemother 6:172-74
55. MacMillan BG (1969) J Inf Dis 119:492, zit nach 4.
56. Maehrt H, Schaffner CP (1970) Chemistry of the gentamycins. J Amer Chem Soc 92:1697-700
57. Meyer-Rohn J (1968) Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit Gentamycin. Med Klin 63:256-59
58. Mikuni M (1969) Present status of chemotherapy in ophthalmology. VI.Int Congr Chemother, Tokyo 1:944
59. Mitsuhashi S, et al (1971) Enzymatic inactivation of gentamycin C components by cell-free extract from Pseudomonas aeruginosa. J Antibiot (Tokyo) 24:400-1
60. Modr Z, et al (1969) Pharmacokinetics of gentamycin. VI.Int Congr Chemother, Tokyo 2:925
61. Montequi R, et al (1962) Anal Real Acad Farm 28:133
62. Müller FE (1968) Chemotherapie der Pseudomonasinfektion bei Schwerverbrannten mit Gentamycin. Dtsch med Wschr 93:1637-41
63. Murdock JM (1962) Kanomycin sulfate. Practitioner 189:688-94
64. Nasemann T (1974) "Polyvalente" Corticoid-Externa. Hautarzt 25:410-11
65. Nedden R (1971) VII.Int Congr Chemoth, Prag 1:89
66. Oden EM, et al (1963) Gentamycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. Antimicrob Agents Chemother 3:1-7
67. Otten H, Plempel M (1977) Therap Berichte, Leverkusen
68. Pirilä V, Rouhunkoski S (1960) On cross-sensitization between neomycin, bacitracin, kanamycin and framycetin. Dermatologica 121:335-42

69. Pirilä V, Rouhunkoski S (1962) The pattern of cross-sensitivity to neomycin. *Dermatologica* 125:273-78
70. Pirilä V, Pirilä L (1966) Sensitization to the neomycin group of antibiotics. *Acta Derm-Ven* 46:489-96
71. Pirilä V, et al (1967) Twelve years of sensitization to neomycin in Finland. *Acta Derm-Ven* 47:419-25
72. Pulverer G (1969) Antibakterielles Wirkungsspektrum von Gentamycin. *Med Welt* 20:871-77
73. Raab W (1978) in: Hitzenberger G (Hrsg) Aminoglykosid-Antibiotika. Urban & Schwarzenberg, München
74. Raymond EA, Traub WH (1971) Medium-dependent activity of gentamycin sulfate against enterococci. *Appl Mikrobiol* 21:192-94
75. Ries K, et al (1973) In vitro evaluation of a new aminoglycoside derivative of Kanamycin, a comparison with tobramycin and gentamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 3: 532-33
76. Rinehart KS (1964) Comparative chemistry of the aminoglycoside and aminocyclitol antibiotics. *J Inf Dis* 119:153-55
77. Rubenis M, et al (1963) Laboratory studies on gentamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 3:153-56
78. Rudzki E, Banarowska E (1974) Contact sensitivity in stasis dermatitis. *Dermatologica* 148:353-56
79. Samsoen M, et al (1980) Cross-sensitivity between aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 1:141-45
80. Sanna A, et al (1971) VII.Int Congr Chemoth, Prag, Bd.1/2, 735, zit nach 4.
81. Scherico Ltd.(USA): PR.US 22.6.70 (48017), zit nach 4.
82. Schorr WF, Ridgway HB (1977) Tobramycin-neomycin cross-sensitivity. *Contact Dermatitis* 3:133-37
83. Schorr WF, et al (1973) Cross-sensitivity and aminoglycoside antibiotics. *Arch Derm* 107:533-39
85. Schulz H-J (1979) in: *Hautarzt* 30:610
86. Storck H (1979) Geklärtes und Ungeklärtes der dermatologischen Immunologie. *Hautarzt* 30:59-67
87. Swoboda B, Ludvan M (1973) Zum Allergenspektrum bei Unterschenkelektzemen. *Z Hautkr* 49:149-55
88. Turk JL (1973) Immunology in clinical medicine. Heinemann, London

89. Tyberghein J (1967) Einfluß der Pantothensäure auf die Ototoxizität des Kanamycins beim Meerschweinchen.
Med Welt 35:2017-20
90. Ullmann U (1971) Arzneimittelforschung 21:263, zit nach 4.
91. Walbaum R, et al (1971) A propos d'un cas d'agranulocytose aigue. Lille Med 16:1074-75
92. Washington JA 2d, et al (1970) In vitro susceptibility of gram-negative bacilli to gentamycin.
Mayo Clin Proc 45: 146-49
93. Weinstein MJ, et al (1963) Gentamycin, a new antibiotic complex from Micromonospora. J Med Chem 6:463-64
94. Weinstein MJ, et al (1963) Gentamycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. Antimicrob Agents Chemother 3:1-7
95. Weingasser H (1967) Untersuchungen mit dem neuen Breitbandantibiotikum Gentamycin. Hautarzt 18, 8:370-73
96. Wilkinson DS, et al (1970) Terminology of contact dermatitis. Acta Derm-Ven 50:287-92
97. Wilson W, et al (1973) J Pharmaceut Sci 62:282, zit nach 4.
98. Wuite J (1974) Silbernitrat-Lokaltherapie bei Ulcus cruris. Hautarzt 25:388-91
99. Ziegler V, Süß E (1980) Methodische Probleme der tierexperimentellen Erfassung neuer Allergene.
Berufsdermatosen 28:152-57

8.

L e b e n s l a u f

- 04.04.54 in Göttingen geboren,
Vater: Prof.Dr.med.dent. Eberhard Sonnabend
Mutter: Ilse Sonnabend, geb. Lembke, MTA
- 1960 Einschulung in Göttingen,
1965 Humanist. Max-Planck-Gymnasium, Göttingen
1969 Neusprachl. Thomas-Mann-Gymnasium, München
1974 Abitur am Thomas-Mann-Gymnasium
- 1974/75 ein Semester Chemie, Erlangen
1975-82 Medizin-Studium an der Ludw.-Max.-Univ., München
02.06.82 Approbation
- 1978-82 Laborant (Angestellter im Ü.D.) im Klinisch-
Chemischen Labor des Deutschen Herzzentrums
München, Vorst.: Prof.Dr.med. H. Schievelbein
- 1978-82 Organisation und Veranstaltung einer wöchentlich
stattfindenden Ringvorlesung im Auftrag des Instituts
für Anästhesiologie des Klinikums Großhadern,
Prof. Dr.med.K. Peter, und der Fachschafts-
vertretung Medizin in München
- 1983 Herausgabe eines Sammelbandes,
35 Vorträge der Ringvorlesung "Allgemeine und
spezielle Akupunktur" (Mediscript-Verlag)
- 1978 Heirat - 2 Kinder
- 1979 2-monatige Famulatur in Japan an der Gunma-Univers.
in Maebashi, (Innere Medizin, Radiologie, Tumoren
des Verdauungstraktes)
- 1981/82 Praktisches Jahr:
1) Gynäkologie und Geburtshilfe, Prof. Dr.med.
F. Dittmar, Starnberg 2) Innere Medizin, Prof.
Dr.med. E. Buchborn, München 3) Chirurgie,
Prof. Dr.med. F. Holle, München
- 1982 Patholog.Institut der Univers. München, Prof. Dr.med.
M. Eder (Kurs- und Vorlesungsassistent, Sektionen,
patholog.-anat. und histolog. Diagnostik)
- 1983 Chirurgische Klinik und Poliklinik Innenstadt der
Univers. München, Prof. Dr.med. L. Schweiberer
(3 Monate Ambulanz, 9 Monate Intensivstation)
- Seit 01.02.84: Weiterbildung zum Arzt für Innere Medizin in der
Medizin.Klinik Innenstadt der Univers. München;
Prof. Dr.med. E. Buchborn

